



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HOSPİTALİZASYON GEREKEN TOPLUMDA
GELİŞEN PNÖMONİLİ OLGULARIN
TEDAVİSİNDE TEK BAŞINA FLOROKİNOLON
İLE AMPİSİLİN / SÜLBAKTAM VE MAKROLİD
KOMBİNASYONUN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu KARABOĞA

Antalya, 2014



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HOSPİTALİZASYON GEREKEN TOPLUMDA
GELİŞEN PNÖMONİLİ OLGULARIN
TEDAVİSİNDE TEK BAŞINA FLOROKİNOLON
İLE AMPİSİLİN / SÜLBAKTAM VE MAKROLİD
KOMBİNASYONUN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu KARABOĞA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aykut ÇİLLİ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum ve her koşulda sonsuz desteklerini arkamda hissettiğim değerli hocalarım Prof.Dr. Tülay ÖZDEMİR, Prof.Dr. A.Candan ÖĞÜŐ, Prof.Dr. Ömer ÖZBUDAK'a ve tezimin yazımında her türlü desteği gösteren, tecrübesini paylaŐırken düşüncelerime her zaman değer veren, bilimsel kimliği ile hekimlik hayatımın akıŐında belirleyici olan değerli tez hocam Prof.Dr. Aykut ÇİLLİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. RuŐen UZUN, Dr. Gamze ÇALIŐ, Dr. Fulya ÇİYİLTEPE, Dr. Hatice ULUÇOBAN DEDE, Dr. Fatih ÜZER'e, bölümümüzde görevli Gülcan SAYLAĞ, Mine KOÇ, Ayça DİLEK, Aysel FENDAL, Dudu AKKURT'a teşekkür ederim.

Tezimin istatistiğinin yapılmasında bana yardımcı olan Anıl AKTAŐ SAMUR ve Selen BOZKURT'a teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca ve uzmanlık eğitimim sürecinde desteklerini esirgemeyen, fedakar aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pnömoni	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Sınıflama	2
2.2. Toplumda Gelişen Pnömoniler (TGP)	3
2.2.1. Tanım	3
2.2.2. Epidemiyoloji	3
2.2.3. Patagonez	4
2.2.4. Etyoloji	5
2.2.5. TGP’de tanı	7
2.2.6. Klinik yaklaşım ve sınıflama	11
2.2.7. Hastaneye yatış kararı	11
2.2.8. TGP’de ampirik antibiyotik tedavisi	15
3. HASTALAR VE YÖNTEM	17
3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı	17
3.2. Tanımlamalar	18
3.3. Risk Sınıflaması	18
3.4. Antibiyotik Tedavisi ve Sonuçlar	19
3.5. Mikrobiyolojik Değerlendirme	19
3.6. İstatistiksel Yöntemler	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	48
7. ÖZET	50
8. ABSTRACT	52
9. KAYNAKLAR	54

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AS+M	Ampisilin/sulbaktam ve makrolid
ATS	American Thoracic Society
BUN	Blood Urea Nitrogen
CRP	C-Reaktif Protein
F	Florokinolon
IDSA	Infectious Diseases Society of America
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MRSA	Metisilin Resistant Staphylococcus Aureus
PCT	Prokalsitonin
PNL	Polimorf Nüveli Lökosit
PSI	Pneumonia Severity Index
TGP	Toplumda Gelişen Pnömoni
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Akciğer savunma mekanizmaları	5
2.2. Belirli bakterilerle enfeksiyon riskini artıran faktörler	6
2.3. Pnömonide saptanabilecek radyolojik bulgulara göre olası etkenler	8
2.4. Prokalsitonin seviyeleri	11
2.5. Pnömoni ağırlık indeksi	12
2.6. Pnömoni ağırlık indeksi (Risk sınıfı)	12
2.7. CURB-65 skorlaması	13
2.8. CURB-65 skorlaması ve mortalite ilişkisi	13
2.9. TGP olgularında gruplara göre etkenlerin dağılımı	13
2.10. Yoğun bakım ünitesine yatırılma ölçütleri	14
2.11. Değiştirici faktörler	14
2.12. Pseudomonas aeruginosa riskini artıran faktörler	15
2.13. Toplumda gelişen pnömonilerde ampirik tedavi	15
4.1. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri	22
4.2. Hastaların başvuru semptomları	22
4.3. Olguların diğer özellikleri	23
4.4. Olguların akciğer grafisi bulguları	23
4.5. Kalp yetmezliği ile plevral efüzyon arası ilişki	23
4.6. Olguların laboratuvar bulguları	24

4.7.	Her iki grupta balgam ve kan kültürlerindeki üreme oranları	24
4.8.	Etken dağılımları	25
4.9.	Her iki grupta ortalama PSI ve CURB-65 skorlarının karşılaştırılması	25
4.10.	Ortalama PSI ve CURB-65 yüksek risk skorunun her iki grupta karşılaştırılması	26
4.11.	AS±M ve F olgularında tedavi ve sonuçları	26
4.12.	AS±M olgularında PSI ile yoğun bakım gereksinimi, tedavi başarısızlığı ve mortalite ilişkisi	27
4.13.	F olgularında PSI ile yoğun bakım gereksinimi, tedavi başarısızlığı ve mortalite ilişkisi	27
4.14.	AS±M olgularında CURB-65 ile yoğun bakım gereksinimi, tedavi başarısızlığı ve mortalite ilişkisi	28
4.15.	F olgularında CURB-65 ile yoğun bakım gereksinimi, tedavi başarısızlığı ve mortalite ilişkisi	28

1. GİRİŞ

Toplumda gelişen pnömoni (TGP); Toplumda günlük yaşam sırasında ortaya çıkan hekim başvurularının, tedavi giderlerinin, iş-okul günü kayıplarının ve ölümlerin önemli bir kısmından sorumludur (1). Günümüzde çok sayıda ve etkin antibiyotik kullanımına ve etkili aşılarla rağmen sık karşılaşılan, tedavi maliyeti yüksek ve ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır. TGP gelişmiş ülkelerde bile, halen oldukça sık görülmekte, mortalite morbiditesinin yüksek olması nedeniyle de ciddi bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. ABD'deki verilere göre yılda yaklaşık dört milyondan fazla yeni TGP vakası vardır ve %15'i hastaneye yatış gerektirmektedir (2). Bunların tedavi maliyeti 25 milyar dolar olarak bildirilmiştir (3). Almanya'da hastanede yatışların yıllık insidansı 1000 kişide 2.75-2.96 olarak saptanmış olup, 60 yaş üstünde 1000 kişide 7.65 çıkmaktadır (4). Tüm dünyada günlük tıbbi pratikte önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Türkiye'de alt solunum yolu enfeksiyonları, ölüm nedenleri arasında %4.2 ile 5. sırada yer almaktadır (5). Yılda 18,225 hastanın alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir (6). Günümüzde ileri tanı olanaklarına karşın TGP'li olguların yarısından çoğunda etken mikroorganizma saptanamamaktadır (1). Bu mümkün olsa bile, belli bir zaman gerekmektedir. Pnömoni tedavisindeki gecikmenin morbidite ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (7,25). Bu durum, etkene yönelik antibiyotik seçiminden çok ampirik antibiyotik tedavisini gündeme getirmiştir. Bu nedenle antibiyotikler çoğu kez aşırı, gereksiz kullanılmakta ya da yerinde kullanılmamaktadır. TGP tedavisinde ampirik olarak en sık kullanılan ampisilin/sulbaktam ve makrolid (AS+M) kombinasyonu ile florokinolon (F) tedavilerinin sonuçları tartışmalıdır.

Bu çalışmada, TGP tanısı alan hastalarda tedavide tek başına florokinolon ile ampisilin/sulbaktam ve makrolid kombinasyonunun kullanıldığı hastalarda yaş, demografik bilgileri, risk faktörleri, komorbid hastalıkları, PSI ve CURB-65 skorları, tedavi etkinliği, hastanede yatış süreleri, tedavi maliyeti, erken ve geç dönem mortalite ve hastalık seyrine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pnömoni

2.1.1. Tanım

Pnömoni, akciğer parankiminin inflamasyonudur. Bu inflamasyon, radyasyon gibi fizik nedenlere; gazyağı alımı sonrası olduğu gibi kimyasal nedenlere; kemoterapötik ajanlarla tedavi sırasında olduğu gibi ilaçlara; organik tozların inhalasyonu sonrasında oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonlarına bağlı olarak meydana gelebilir de, en sıklıkla virüs, bakteri, mantar, parazit gibi mikroorganizmalarla ortaya çıkar (8).

2.1.2. Sınıflama

Pnömonilerde anatomik, etyolojik, klinik, etkenin alındığı yer ve immün duruma göre farklı sınıflamalar yapılabilir (9).

Pnömonilerin sınıflandırılması (8).

2.1.2.1. Anatomik sınıflama

Daha çok radyolojik olarak akciğerin ne kadarının tutulduğu önemlidir.

- a) Lober Pnömoni (nonsegmenter alveolar): Bir ya da daha fazla lobun tutulumunu belirtir.
- b) Lobüler pnömoni (bronkopnömoni): Küçük ya da terminal bronşiol distalindeki bölümün tutulumunu tarifler.
- c) İnterstisyel pnömoni: İnterstisyel mesafeyi tutan pnömonilerdir.

2.1.2.2. Etiyolojik sınıflama

Etkenlere göre yapılan sınıflamadır.

- a- Bakteriyel pnömoni
- b- Viral pnömoni
- c- Mantar pnömonisi
- d- Paraziter pnömoni
- e- Mukobakteriyel
- f- Nonenfeksiyöz pnömoni (fiziksel, kimyasal, immunolojik)

2.1.2.3. Klinik sınıflama

- a- Tipik pnömoni
- b- Atipik pnömoni

2.1.2.4. Oluş yeri ve immün duruma göre

- a- Toplumda gelişen pnömoni (TGP)
- b- Hastanede gelişen pnömoni (Sağlık bakımıyla ilişkili pnömoni, Ventilatörle ilişkili pnömoni)
- c- Bağışıklığı baskılanmış hastada gelişen pnömoni.

2.1.2.5. Ağırlık durumuna göre

- a. Hafif pnömoniler
- b. Ağır pnömoniler

2.1.2.6. Diğerleri

- a. Aspirasyon pnömonisi
- b. Yaşlılarda gelişen pnömoniler

2.2. Toplumda Gelişen Pnömoniler (TGP)

2.2.1. Tanım

Kişide günlük yaşamı sırasında ortaya çıkan, pnömoni etkeninin toplumdan edinildiği ve kişide bağışıklığı baskılayan bir durumun olmadığı pnömonilere toplumda gelişen pnömoni (TGP) adı verilir (8).

2.2.2. Epidemiyoloji

Günümüzde TGP insidansı ile ilgili veriler ülkelere ve bölgelere, popülasyonun özelliklerine ve yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir.

Son yıllarda pnömoni epidemiyolojisine ait bilgilerde değişiklikler olmaktadır (25). Bu değişikliğin nedenleri risk altındaki popülasyonda değişim, pnömoniye neden olan yeni mikrobiyolojik ajanların keşfi ve bilinen mikrobiyolojik ajanların (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* gibi) antimikrobiyal duyarlılığındaki değişimdir. Popülasyondaki değişim esas olarak 65 yaş ve üzeri hasta oranındaki artıştır (11). Gerçek insidansı belirsizdir, çünkü hastalık raporlanmamaktadır ve hastaların sadece %20 ile %50'sini hastaneye yatırmak gerekmektedir. Yaşlılarda önemli ölçüde daha

yüksek oranlarda olan tahmini TGP insidansı 2 ile 15 vaka/1000 kişi/yıldır (12). Pnömoni insidansı kış ortası ve erken ilkbahar mevsimlerinde zirve yapmakla birlikte, hastalık tüm yıl boyunca gözlenmektedir. Avrupa'da yıllık insidans %0.5-1.1 olarak bildirilmektedir (13). ABD'de yılda yaklaşık 6 milyon kişide TGP oluştuğu ve %15-20 kadarının hastanede tedavi gerektirdiği tahmin edilmektedir (3). Almanya'da hastane yatışlarının yıllık insidansı 1000 kişide 2.75-2.96 olarak saptanmış olup, 60 yaş üstünde 1000 kişide 7.65 çıkmaktadır (4). TC Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü ve Başkent Üniversitesi tarafından son yıllarda gerçekleştirilen Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkinlik Projesi sonuçlarını açıklayan ve Aralık 2004'te yayınlanan final rapora göre; hane halkı araştırmasında son iki ay içerisinde hekim tanısı konulmuş ilk 20 akut ve kronik hastalık arasında pnömoniler %1.15 sıklık ile 15. sırada yer almıştır (1,6). Enfeksiyon nedeniyle yatışlarda 1. sırada yer almıştır. Sağlık Bakanlığı 2004 yılı sağlık istatistikleri gözden geçirildiğinde, tüm hastane yatışlarının %1.9'unu pnömoni hastalarının oluşturduğu dikkati çekmektedir (5). Günümüzde artan antibiyotik kullanımına karşın, TGP halen önemli mortalite ve morbidite nedenidir. İngiltere ve ABD'nde ölüm nedenleri arasında 6. sırada; enfeksiyonlara bağlı ölümlerde ise 1. sırada yer almaktadır (14). Ayakta tedavi edilen hastalarda mortalite %1-5, hastanede tedavi edilen olgularda mortalite %12 iken, yoğun bakım desteği gerektiren olgularda ise %40'a yükselmektedir (10,14). Ülkemizde gerçekleştirilen değişik çalışmalarda, pnömoni mortalitesinin, hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak %1 ile %60 arasında değiştiği, özellikle hastanede tedavi edilen pnömonilerde mortalitenin belirgin yüksek olduğu (%10.3-60) gösterilmiştir (15).

2.2.3. Patogenezi

Pnömoni, solunum sisteminin savunma mekanizmalarında bir bozukluk olması ve/veya akciğerlere bu sistemin baş edemeyeceği kadar çok veya virülan mikroorganizmaların gelmesiyle oluşur. Enfeksiyon ajanları alt solunum yollarına, üst solunum yolları florasının aspirasyonu, enfekte aerosollerin inhalasyonu, hematogen ve daha az sıklıkla da komşuluk yoluyla ulaşmaktadır (16,17). Akciğer savunma mekanizması anatomik ve mekanik bariyerler, humoral immünite, hücresel immünite ve fagositer aktiviteden oluşmaktadır (17). Bu sistemik değişiklikler, genel olarak akut faz reaksiyonu olarak bilinir ve metabolik, endokrinolojik ve immunolojik olayları kapsar. İnfeksiyon etkeni veya ürünlerinin uyarısıyla aktive olan makrofajlar, salgıladıkları

sitokinlerle (TNF, IL-1, IL-6) bu akut faz reaksiyonunu başlatırlar. Akciğer savunma mekanizması anatomik ve mekanik bariyerler, hümmoral immunitte, hümmresel immunitte ve fagositer aktiviteden oluşmaktadır (16). Akciğer savunma mekanizmaları Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Akciğer savunma mekanizmaları (16).

Lokalizasyon	Konak savunma mekanizması
Nazofarenks	<ul style="list-style-type: none"> - Burun kılları - Üst hava yolları anatomisi - Mukosiliyer yapı - IgA sekresyonu
Orofarenks	<ul style="list-style-type: none"> - Orofarengeal sekresyon - Epitelyum hücre değişimi - Kompleman ürünleri
Trakea, bronş	<ul style="list-style-type: none"> - Öksürük - Epiglottik refleks - Keskin acılı bronş hava yolu - Mukosiliyer yapı - İmmunglobulinler (IgG, IgM, IgA) - Hava yolu sekresyonları (lizozim, laktoferrin, sekretuar lökosit proteinaz inhibitörü)
Terminal hava yolları Alveol	<ul style="list-style-type: none"> - Alveol yüzey sıvısı (sümfaktan, fibronektin, immunglobulin, kompleman, serbest yağ asidi, demir bağlayan proteinler) - Sitokinler (TNF-α, IL-1, IL-8) - Alveoler makrofajlar - Polimorfonükleer lökositler - Hümmresel immunitte

2.2.4. Etyoloji

TGP olgularının yaklaşık yarısından fazlasında etken saptanamamaktadır. Olguların çoğunluğunda tipik ve atipik bakteriler sorumludur (17, 18). Ayaktan tedavi edilen TGP’de etkenlerin yaklaşık %30’unda virüsler, %45’inde atipik pnömoni etkenleri ve %25’inde diğer bakteriler sorumlu tutulmaktadır.

Hastanede yatarak tedavi edilen olguların yaklaşık %60 kadarında bakteriler etken olmaktadır (18). Pnömoni olgularında bakteriyemi sıklığı %5-10 arasındadır. Bakteriyemik olguların 2/3’ünde etken pnömonkok’lardır (19). *H.İnfluenzae* %2-8 oranında görülmektedir. Yatarak tedavi edilen pnömonili olguların 1/4’ünde atipik ajanlar (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve

respiratuar virüsler) sorumludur (20). Bir diğer atipik pnömoni etkeni olan Legionella türlerinin sıklığı farklılık göstermektedir. Toplamda %2'den az olmasına karşın, hospitalizasyon veya yoğun bakım yatışı gerektiren olgularda sıklığı artmaktadır (20). *S.aureus* ise TGP'de %2-5 oranında sorumlu patojendir. Özellikle yaşlılarda ve influenza enfeksiyonunu takiben gelişen TGP olgularında *S.aureus* sık görülmektedir (19, 24).

Yukarıda belirtilen etkenler dışında *S.pyogenes*, *N.meningitidis*, *M.catarrhalis*, *K.pneumoniae* ve diğer gram negatif çomaklar, legionella türleri, influenza, parainfluenza ve respiratuar sinsisyal virüsler spesifik etyolojik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilirler (21). Tablo 2.2'de belirli bakterilerle enfeksiyon riskini artıran faktörler gösterilmiştir (10).

Tablo 2.2. Belirli bakterilerle enfeksiyon riskini artıran faktörler (1, 22).

Gram-negatif enterik bakteriler	Bakımevinde yaşama Eşlik eden kardiyopulmoner hastalık Birden fazla eşlik eden hastalık Yakın geçmişte antibiyotik kullanımı
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Yapısal akciğer hastalığı (bronşektazi, kistik fibroz, ağır KOAH) Kortikosteroid tedavisi (prednizon >10 mg /gün) Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (son bir ayda 7 günden daha uzun) Malnütrisyon
Anaerop bakteriler	Periodontal hastalık, kötü ağız hijyeni Aspirasyon kuşkusu IV madde bağımlılığı Tıkayıcı bronş patolojileri
<i>Haemophilus influenzae</i>	Sigara kullanımı öyküsü KOAH
<i>Staphylococcus aureus</i>	Bakımevinde yaşama Yakın zamanda grip geçirmiş olma IV madde bağımlılığı
<i>Legionella pneumophila</i>	İleri yaş, malignite, KOAH, kortikosteroid tedavisi Sigara kullanımı öyküsü Yakın zamanda konaklamalı seyahat, otel, ofis ortamında kalma Ev su tesisatında değişiklik

2.2.5. TGP’de tanı

Şüpheli duyulan hastalarda pnömoni semptomlarının olması, fizik muayene bulguları ve AC grafisinde infiltrasyon varlığı tanı koymak için yeterlidir (16,23). Tanı için tüm hastalara uygulanması önerilen tek bir test yoktur ve yapılacak tetkikler klinik değerlendirmeye dayalı olmalıdır.

a. Klinik

TGP, genellikle akut ve gürültülü bir başlangıçla karşımıza çıkar (8). Atipik pnömonilerde tablonun yerleşmesi 1-10 günlük prodromal dönemi izleyebilir (11). Hastalarda alt solunum yolu hastalığının kliniği ile uyumlu öksürük, pürülan vasıfta balgam, hemoptizi, yan ağrısı, dispne, takipne ve siyanoz bulunabilir. Bunlarla birlikte hastalığın sistemik bulgularından ateş veya hipotermi, üşüme-titreme, halsizlik, iştahsızlık gibi yakınmalar olabilir. Özellikle atipik pnömonilerde baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, boğaz ağrısı, postnazal akıntı, bulantı, kusma, diyare, deri döküntüleri, eklem ve kas ağrıları gibi ekstrapulmoner semptomlar eşlik edebilir.

b. Fizik muayene bulguları

TGP olgularında ateş genellikle vardır. Ancak özellikle yaşlı hastalarda olmayabilir (24). Fizik muayenede inspeksiyonda, solunum sayısında ve derinliğinde artma veya plöritik ağrı nedeniyle yüzeysel solunum; ağır olgularda ise ortopne, siyanoz, venöz dolgunluk, interkostal ve supsternal retraksiyonlar görülebilir. Palpasyonda, pnömoninin bulunduğu lobda göğüs ekspansiyonunun azaldığı ve lokal fremitusun arttığı saptanır. Perküsyonda ise, pnömoninin tuttuğu alan üzerinde matite alınır. Oskültasyonda, tutulan alan üzerinde solunum sesleri kulağa daha yakından ve daha net gelir (tubersüfl, bronşiyal solunum sesi) ve inspiyum sonunda raller duyulabilir (8).

c. Radyolojik bulgular

Semptom ve fizik muayene bulguları ile pnömoni bulguları düşünülen hastada standart postero-anterior akciğer grafisi çekilmelidir. Klinik kuşku durumunda, arka-ön AC grafisi pnömoniyi desteklemiyorsa, kalp ve diyafragma arkası alanları değerlendirmek amacıyla sol yan grafi de çekilebilir (1). Göğüs grafiği tanıda, pnömoniyi taklit eden diğer patolojilerden ayırımında, eşlik eden komplikasyonların saptanmasında (apse, ampiyem) ve hastalığın şiddetini belirlemede (multilober tutulum gibi) yardımcıdır. Pnömoniler, radyolojik olarak lobar, lobüler (bronkopnömoni) ve interstisyel şeklinde 3’e ayrılır (23,24). Fakat radyolojik görünüm tiplerinin etken ile ilişkisi spesifik değildir, yine de ampirik antibiyotik tedavisi düzenlenirken, radyolojik

sınıflamada belirtilen özellikler gözden geçirilmelidir. Örneğin; pnömokok ve klebsiella pnömonileri lobar tutulum gösterirken, *S.aureus* ve *P.aeuroginosa* bronkopnömonik görünümüne neden olur. Mycoplasma, Chlamydia, Legionella, İnfluenzae A gibi etkenlere bağlı gelişen atipik pnömonilerde ise interstisyel tutulum saptanır. Pnömonideki radyolojik bulgulara göre saptanabilecek etkenler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (26). Posteroanterior ve lateral grafilerde görülebilen efüzyon oranı %10-30 civarındadır (24).

Pnömonili olgularda radyolojik rezolüsyon süresi ortalama 4-6 hafta iken, Legionella pnömonisinde ve KOAH'lı olguların pnömonisinde rezolüsyon süresi uzayabilir (27).

Pnömonili bir hastada akciğer grafisi, pnömoninin ilk 24 saatinde, dehidratasyon durumunda, *Pneumocystis jiroveci* pnömonisinde (%10-30) ve ciddi nötropeni varlığında normal olabilir (1,19).

Tablo 2.3. Pnömonide saptanabilecek radyolojik bulgulara göre olası etkenler (26).

Lobar tutulum	<i>S.pneumoniae</i> , <i>K.pneumoniae</i> ve diğer gram-negatif basiller, <i>Legionella pneumophila</i> , <i>H. influenzae</i> , bazen <i>M. pneumoniae</i> ve <i>C. pneumoniae</i>
Lobar genişleme	<i>K.pneumoniae</i> , pnömokoklar, <i>S.aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M.tuberculosis</i>
Bronkopnömoni	Sıklıkla pnömokoklar, <i>S.aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M.tuberculosis</i>
İnterstisyel pnömoni	Virüsler, <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>C.trachomatis</i>
Kavitasyon	<i>S.aureus</i> , gram-negatif basiller, anaerop bakteriler, streptokoklar, aktinomikoz, <i>M.tuberculosis</i>
Pnömotosel	<i>S.aureus</i> , gram-negatif basiller, <i>H. influenzae</i> , <i>M.tuberculosis</i>

d. Mikrobiyolojik tanı

Klinik ve radyolojik bulgularla pnömoni tanısı konulduktan sonra diğer aşama etkeni saptamaya yöneliktir. Günümüzde her türlü tanı olanağına rağmen, TGP'li olguların yaklaşık %20-70'inde etken mikroorganizma saptanabilmektedir (28). Önceden antibiyotik kullanımı da etiyolojik tanıyı olumsuz etkileyebilir (16).

d1. Mikroskopik inceleme

Balgam veya alt solunum yolundan alınan diğer örneklerin mikroskopik incelemesi tanıda yardımcıdır. Elde edilen örnek bekletilmeden incelenmelidir. İncelenmeye elverişli bir örnek olabilmesi için, balgamın mikroskopisinde küçük büyütmele objektifle (10x) görülen yassı epitel hücre sayısının 10'dan az olması gerekir.

Polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısı 25'in üzerinde ise, bu örnek alt solunum yollarını temsil eden kaliteli bir balgam olarak kabul edilir. Gram boyamada baskın olarak gözlenen bakterinin etyolojiden sorumlu olduğu düşünülerek, tedavi planı bu muhtemel etkene göre yapılır. Yayma preparatta bol PNL görülmesine karşın mikroorganizma görülmemesi, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, solunum yolu virüsleri ve Legionella türleri gibi gram yöntemi ile boyanmayan patojenleri düşündürür(45,46).

d2. Kültürler

d2a. Balgam kültürü

Hastaneye yatırılması gereken olgularda balgam kültürü yapılmalıdır. Hastane dışında tedavi edilen hastalarda, ilk tedaviye yanıtızsızlık durumunda balgam kültürü yapılması önerilir. Antibiyotik tedavisi başlanmış olması, hastanın balgam çıkaramaması veya kaliteli balgam örneği alınamaması, balgamın laboratuvara ulaştırılmasında gecikme ve sonuçlanmasının 24-48 saat gerektirmesi balgam kültürünün tanı ve tedaviyi yönlendirmedeki değerini azaltmaktadır. Bazı solunum yolu patojenlerinin farinkste flora üyesi olarak bulunabildikleri için balgam kültüründe üremeleri, alt solunum yolu etkeni olduklarını kanıtlamamaktadır. Rutin balgam kültürlerinin duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Balgam kültürü sonuçları gram boyaması ile birlikte yorumlanmalıdır (1).

d2b. Kan kültürü

Kan kültürleri hastaneye yatırılmış hastalarda önerilen kolay, güvenilir ve nispeten ucuz bir tanı aracıdır. TGP'lerde etkene göre değişmekle birlikte, %30'a varan oranlarda (ortalama %11) pozitif bulunmaktadır (29,30). TGP olgularında kan kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizma *S.pneumoniae*'dir (49). Hastaneye yatırılan her olgu ateşi olsun ya da olmasın antibiyotik tedavisi öncesi kan kültürü alınmalıdır.

d2c. Diğer kültürler

TGP'li olgularda, etkenin saptanması için bronkoskopi, transtorasik girişimler ve diğer invaziv işlemler rutin olarak kullanılmaz, ancak tedaviye yanıt alınamayan, kliniği ağır seyreden hastalarda uygulanması gerekebilir (25).

d3. Serolojik testler ve antijen tayini

Mycoplasma, Chlamydia, Legionella gibi atipik etkenlerin ve virüslerin kültürü güçtür. Bu nedenle bu etkenlerin neden olduğu infeksiyonların tanısında serolojik testlerden yararlanılabilir. Hastaneye yatışta ve iyileşme döneminde (7-10 gün) alınan serum örneklerinde dört katlık titre artışı retrospektif tanıda yararlıdır.

Özellikle ağır hastalarda, Legionella ve *S.pneumoniae* enfeksiyonlarına yönelik idrarda antijen testlerinin tanı değeri yüksektir. İdrarda pnömokok antijen testi hızlı, kolay ve güvenilir sonuç veren tanısal yaklaşım yöntemidir. Pnömokokal pnömönide üriner antijen testinin sensitivitesi %50-80, spesifitesi %90'ın üzerinde saptanmıştır (31). Legionella idrar antijeni testi ise, sadece Legionella serogrup 1 için hazırlanmıştır. Bu serogrup, Legionella kökenli pnömonilerin %80-95'inden sorumludur. Duyarlılığı %70-90, özgüllüğü %99 bulunmuştur (32).

e. Rutin laboratuvar incelemeleri

Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri hastalığın prognozunun belirlenmesinde, hastaneye yatış kararında, tedavi seçiminde ve antibiyotik dozlarının ayarlanmasında yararlıdır.

Bakteriyel pnömonilerin seyri sırasında lökosit sayısı genellikle 12.000-15.000/mm³'ün üzerinde periferik yaymada sola kayma saptanır. Atipik pnömonilerde genellikle orta derecede lökositoz varken normal lökosit değerleri, lökopeni veya yüksek lökosit değerleri de saptanabilir. Sedimentasyon hızı akut pnömonilerin seyri sırasında genellikle artmıştır (33).

f. Diğer tetkikler

C-Reaktif Protein (CRP)

Pnömoni hastalarında hastalığın şiddetini ve tedaviye cevabı gösteren kolay ucuz bir yöntemdir (34). Ateş ve lökositozla karşılaştırıldığında daha duyarlıdır (35). CRP düzeyi, pnömoninin tedaviye yanıtını değerlendirmede yararlı olabilir. TGP olgularında başlangıç CRP düzeyinde %50 civarında düşme ortalama 3.3 günde olmaktadır (36). Tedavinin dördüncü gününde CRP'de %50'nin altına düşmemesi tedaviye yanıtızsızlık ya da komplikasyonu (ampiyem, vb) düşündürür.

Prokalsitonin

Prokalsitonin, kalsitonin prekürsürüdür. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda viral enfeksiyonlara göre belirgin artış göstermektedir. Bazı çalışmalarda prokalsitonin düzeyi antibiyotik kullanımı hakkında bilgi vermektedir (37,38).

Tablo 2.4. Prokalsitonin seviyeleri (38).

<i>Prokalsitonin < 0.1 mcg/L</i>	Bakteriyel enfeksiyonu göstermez, antibiyotikler verilmemelidir
<i>Prokalsitonin 0.1-0.25 mcg/L</i>	Bakteriyel enfeksiyonun zayıf göstergesidir, antibiyotikler verilmeyebilir
<i>Prokalsitonin 0.25-0.5 mcg/L</i>	Daha kuvvetli bakteriyel enfeksiyonun göstergesidir, antibiyotik verilir
<i>Prokalsitonin >0.5 mcg/L</i>	Bakteriyel enfeksiyonun güçlü göstergesidir, antibiyotik kesinlikle verilmelidir

D-Dimer

D-dimer fibrinolitik sistem aktivasyonu sonrası fibrin yıkımı sonucu oluşur. Dolaşımdaki d-dimer düzeyleri kolaylıkla ölçülebilir ve yüksek düzeyler dissemine intravasküler koagülasyon, ağır sepsis, tromboembolik olaylar, gebelik, karaciğer hastalığı, cerrahi ve travma geçiren hastalarda belirlenir. Pnömonilerde de intraalveoler fibrin yıkımı sonucu olduğu düşünülen d-dimer yüksekliği saptanmaktadır (39).

2.2.6. Klinik yaklaşım ve sınıflama

TKP'de tüm tanısal olanaklara rağmen olguların yarısında etken saptanamamaktadır (28). Semptom, fizik muayene ve akciğer grafisi bulgularına dayanarak etyolojik tanıya ulaşabilmekte çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle ampirik antibiyotik tedavisine zaman kaybetmeden başlanılmalıdır.

2.2.7. Hastaneye yatış kararı

Pnömoni tanısı konulduktan sonra verilmesi gereken ilk karar, tedavinin nerede yapılacağıdır (40). Son yıllarda hastaların ayaktan mı, hastaneye yatırılarak mı tedavi edilmesi kararında bazı ölçütler kullanılmıştır. Güncellenen birçok tedavi rehberi, bu konuda CURB-65 ve pnömoni ciddiyet indeksi skorunu (PSI) önermektedir (41).

PSI skorlaması sonucu hastalar mortalite riski bakımından beş gruba ayrılır. Grup I ve II de mortalite riski düşüktür ve ayaktan tedavi önerilir. Grup III hastalarında kısa süreli hospitalizasyon önerilirken, grup IV-V'te ise mortalite riski yüksektir ve hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri önerilir (42).

Tablo 2.5. Pnömoni ağırlık indeksi (10).

Bulgular	Puanlama
Demografik veriler	
Yaş	Yaş (yıl olarak)
Erkek	Yaş -10
Kadın	+10
Bakım evinde kalma	
Komorbidite	
Neoplazi	+30
Karaciğer hastalığı	+20
Konjestif kalp yetmezliği	+10
Serebrovasküler hastalık	+10
Böbrek hastalığı	+10
Fizik muayene ve vital bulgular	
Mental bozukluk	+20
Solunum sayısı ≥ 30 /dk	+20
Sistolik kan basıncı < 90 mmHg	+20
Vücut sıcaklığı $< 35^{\circ}\text{C}$ veya $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+15
Nabız ≥ 125 /dk	+10
Laboratuvar ve radyolojik bulgular	
BUN ≥ 30 mg/dL	+20
Sodyum < 130 mmol/L	+20
Glukoz ≥ 250 mg/dL	+10
Hematokrit $< \%30$	+10
Parsiyel Oksijen basıncı < 60 mmHg veya Oksijen saturasyonu $< \%90$	+10
Plevral efüzyon	+10
Arteriyel pH < 7.35	+30

Tablo 2.6. Pnömoni ağırlık indeksi (Risk sınıfı) (10).

Risk Sınıfı (Total Puan)	Tedavi Yeri
I (<50)	Ayaktan tedavi
II (51-70)	Ayaktan tedavi
III (71-90)	Ayaktan tedavi veya kısa süreli yatış
IV (91-130)	Yatış (Yoğun bakım olabilir)
V (>130)	Yatış (Muhtemelen yoğun bakım)

CURB-65 skorlamasında ise konfüzyon, üremi, solunum hızı, düşük kan basıncı ve 65 yaş sınırı olmak üzere beş kriterin varlığına bakılır ve her kritere 1 puan verilir. 0 ve 1 skoru olanlar ayaktan tedavi, skoru 2 olanlar ise hastaneye yatırılarak tedavi

önerilir. Skoru 3 ve daha büyük olanların ise sıklıkla YBÜ'ye yatırılarak tedavi edilmeleri gerekir (13).

Tablo 2.7. CURB-65 skorlaması (13).

1. Konfüzyon
2. BUN (> 20 mg/dL)
3. Solunum sayısı \geq 30/dk
4. Sistolik kan basıncı <90 mmHg veya diastolik kan basıncı \leq 60 mmHg
5. Yaş \geq 65

Tablo 2.8. CURB-65 skorlaması ve mortalite ilişkisi (13).

CURB-65 puanı	30 günlük mortalite
0	%0.7
1	%2.1
2	%9.2
3	%14.5
4	%40
5	%57

Tablo 2.9. TGP olgularında gruplara göre etkenlerin dağılımı (1).

Grup I Ayakta tedavi	Grup II Klinikte tedavi	Grup III Yoğun bakımda tedavi
Hastaneye yatış ölçütleri yok CURB 65<2(PSI I-III) a. Değiştirici faktör yok b. Değiştirici faktör var	Yoğun bakıma yatış ölçütleri yok CURB 65 \geq 2(PSI IV-V)	Yoğun bakım birimine yatırılma ölçütleri var a. Pseudomonas riski yok b. Pseudomonas riski var
Grup IA	Grup II	Grup IIIA
<i>S.pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Viruslar Diğerleri	<i>S.pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> Karma infeksiyon Enterik Gram-negatifler Anaeroblar Viruslar <i>Legionella</i> spp. Diğerleri <i>S.aureus</i>	<i>S.pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>H. influenzae</i> Enterik Gram-negatifler <i>S.aureus</i> <i>M. pneumoniae</i> Viruslar Diğerleri
Grup IB		Grup IIIB
<i>S.pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> Karma infeksiyon <i>H. influenzae</i> Enterik Gram-negatifler Viruslar Diğerleri		<i>P.aeruginosa</i> + Grup A'daki patojenler

CURB-65 veya PSI indeksine göre hastaneye yatışı gerekmeyen olgular (Grup I) ayakta takip ve tedavi edilebilir. Ayakta takip ve tedavi edilebilen bu olgular, değiştirici faktörlerinin varlığı veya yokluğuna (Tablo 2.11) göre Grup IA ve IB olarak iki alt gruba ayrılırlar. Bunun dışında kalan, yani CURB-65 skoru ≥ 2 veya PSI puanı IV ve V ile uyumlu olan hastaların (Grup II ve III), tedavisi ise hastaneye yatırılarak yapılmalıdır. Hastaneye yatırılan olgulardan yoğun bakım desteği gerektirenler (Grup III) yoğun bakım ünitesine veya yoğun bakım ünitesi olan bir merkeze nakledilmelidir. Hangi hastaların yoğun bakıma alınması gerektiği konusunda tanımlanan ölçütler Tablo 2.10'da görölmektedir. Bu ölçütlerden bir major veya en az üç minör kriteri taşıyan hastaların yoğun bakımda izlenmesi uygun olacaktır (1).

Tablo 2.10. Yoğun bakım ünitesine yatırılma ölçütleri (10).

Major	Minör
İnvaziv mekanik ventilasyon gereği Vazopressör gerektiren septik şok	Solunum sayısı ≥ 30 /dk PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 250 Akciğer radyogramında multilober infiltratlar Konfüzyon/dezoryantasyon Üremi (BUN ≥ 20 mg/dL) Lökopeni (Lökosit < 4000 /mm ³) Trombositopeni (trombosit < 100000 /mm ³) Hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$) Yoğun sıvı yüklemesi gerektiren hipotansiyon

Tablo 2.11. Değiştirici faktörler (1).

<ul style="list-style-type: none"> • 65 yaş ve üzeri • Eşlik eden hastalık <p>KOAH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronęektazi • Kistik fibroz • Diyabet • Böbrek hastalığı • Konjestif kalp yetmezliği <p>Karaciğer hastalığı</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malignite • Nörolojik hastalık • 1 yıl içinde pnömoni tanısı ile yatış • Aspirasyon şüphesi • Splenektomi • Alkolizm • Malnütrisyon • Bakımevinde yaşama • Kortikosteroid kullanımı (prednizolon > 10 mg/gün, 3 ay süreyle) • İmmünesüpresif tedavi • İnfluenza sonrası gelişen pnömoni
--

Tablo 2.12. *Pseudomonas aeruginosa* riskini artıran faktörler (22).

2.2.8. TGP’de ampirik antibiyotik tedavisi

Hastanın hangi grupta yer aldığı yukarıda tanımlanan ölçütlere göre belirlendikten sonra, ilgili grup için (Tablo 2.13) önerilen ampirik tedavi rejimi başlanmalıdır. Bu öneriler hazırlanırken, her grup için sık rastlanan sorumlu bakterileri kapsayan, etkin, en dar spektrumlu ve ekonomik ilaçlar esas alınmıştır.

Tablo 2.13. Toplumdan gelişen pnömonilerde ampirik tedavi (1).

Grup I Ayakta tedavi	Grup II Klinikte tedavi	Grup III Yoğun bakımda tedavi
Hastaneye yatış ölçütleri yok CURB 65<2 (PSI I-III) a. Değiştirici faktör yok b. Değiştirici faktör var	Yoğun bakıma yatış ölçütleri yok CURB 65≥2 (PSI IV-V)	Yoğun bakım birimine yatırılma ölçütleri var a. <i>Pseudomonas</i> riski yok b. <i>Pseudomonas</i> riski var
Grup IA	Grup II	Grup IIIA
Amoksisilin veya Makrolid	3. kuşak antipsödomonas olmayan sefalosporin veya Beta-laktamaz inhibitörlü Aminopenisilin +	3. kuşak antipsödomonas olmayan sefalosporin veya Beta-laktamaz inhibitörlü Aminopenisilin +
	Makrolid ya da tek başına yeni florokinolon	Makrolid ya da tek başına yeni florokinolon
Grup IB		Grup IIIB
2. – 3. kuşak oral sefalosporin veya Amoksisilin + klavulanat +		Antipsödomonas Beta laktam +
Makrolid veya Doksisiklin		Siprofloksasin veya aminoglikozid +
		Makrolid

Grup I

Hastaneye yatış ölçütlerinden herhangi birini taşımayan hastalar (Grup I) birinci basamakta ayakta tedavi edilirler (Tablo 2.13). Grup I hastalar Tablo 2.11’de gösterilen değiştirici faktörlerini taşıyıp taşımadıklarına göre iki alt grupta değerlendirilmelidir. Herhangi bir değiştirici faktöre sahip olmayan olgular (Grup IA)’dır. Bu olgularda yüksek doz amoksisilin tedavisi ilk seçenek olmalıdır (1).

Tablo 2.11’deki değiştirici faktörlerinden en az birini taşıyan olgular, Grup IB olarak sınıflandırılır. Önerilen tedavi 2. kuşak (sefuroksim, sefprozil, sefaklor) veya 3. kuşak (sefixim, sefditoren) sefalosporin veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin (amoksisilin/ klavulonat)’dır (1).

Grup II

CURB-65 skoru ≥ 2 (Tablo 2.8) veya PSI değerlendirmesinde evre IV-V olan (Tablo 2.6) olgular Grup II’de yer alırlar ve hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidirler.

Bu hastalardan yoğun bakıma yatış ölçütlerini (Tablo 2.10) taşıyanlar yoğun bakıma nakledilmelidirler. Önerilen tedavi parenteral anti-Pseudomonas olmayan 3. kuşak sefalosporinler (seftriakson, seftizoksım, sefodizim, sefotaksim) veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilinler (ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/ klavulonat)’dır.

Bu grup hastalarda, Legionella pnömonisi ve polimikrobik etyoloji olasılığı göz ardı edilemeyeceğinden tedaviye bir makrolid (IV veya oral) eklenmelidir. (10,22,43).

Grup III

Bu gruptaki hastalar, Tablo2.10’daki ölçütlere göre yoğun bakım birimin yatırılması ve parenteral antibiyotiklerle tedavisi gereken pnömoni olgularıdır. Bu gruptaki pnömonilerin çoğunluğunun P. aeruginosa dışındaki etkenlerle oluştuğu gösterildiğinden, olgular Pseudomonas infeksiyonu riski olmayanlar (Grup IIIA) ve olanlar (Grup IIIB) şeklinde iki gruba ayrılmıştır (Tablo 2.9).

Grup IIIA. Bu grupta önerilen tedavi parenteral olarak, anti- Pseudomonas olmayan 3. kuşak sefalosporinler (seftriakson, seftizoksım, sefodizim, sefotaksim) veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin (ampisilin/sulbaktam)’dır.

Grup IIIB. Pseudomonas infeksiyonu riskini artıran durumlar (Tablo 2.12) söz konusu olduğunda antipsödomonal spektrumu içeren tedavi şeması uygulanmalıdır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı

Ocak 2009 – Mayıs 2013 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yatırılarak tedavi gören ardışık 225 TGP'li hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. TGP tanısında 2005 ATS/IDSA (10) ve 2009 Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi'nden (1) yararlanıldı. Çalışmada Türk Toraks Derneği Solunum Sistemi Enfeksiyonları Çalışma Grubu tarafından hazırlanan Pnömoni Veri Tabanı kullanılarak hazırlanan hasta izlem formuna aşağıdaki bilgiler kaydedildi: İlk değerlendirmede hastaların sosyodemografik verileri, özgeçmiş özellikleri, eşlik eden hastalıklar, risk faktörleri, sigara içme öyküsü, son 3 ay ve bir hafta içindeki antibiyotik kullanım öyküsü ve süresi, immünsüpresif ve inhaler steroid kullanım öyküsü ve süresi, yakınmaları ve öyküsü, vital bulguları, fizik muayene bulguları, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, hematokrit, kan üre nitrojeni (BUN), üre, kreatinin, alanin amino transferaz (ALT), asetil amino transferaz (AST), glükoz, albumin, sodyum (Na), c-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), arter kan gazı değerleri, gönderilen kan, balgam ve/veya BAL örneklerinin gram boyama ve kültür sonuçları, posteroanterior veya radyoloji ünitesine gidemeyen hastalar için anteroposterior akciğer grafisi, endikasyonu olan hastalarda toraks bilgisayarlı tomografi bulguları, pnömoni ağırlık gruplandırmaları (CURB-65, PSI), tedavi için kullanılan ajanlar ve süreleri, tedavi sırasında oluşan komplikasyonlar, tedavi değişiklikleri, servis veya yoğun bakıma yatış durumu, yatış süresi ve yatış maliyeti kaydedildi.

Hastalardan ilk gün ve kontrollerde lökosit, nötrofil, hematokrit, BUN, üre, kreatinin, ALT, AST, glükoz, albumin, Na, CRP, PCT değerlerinin tespiti için yaklaşık 10 cc periferik kan örneği alındı.

Belirli aralıklarla (3.gün, 7.gün ve taburculuk sırasında) olgunun yatışı sırasındaki yakınmaları, kontrol fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, radyolojik bulguları, tedavide kullanılan ilaçlar, tedavi değişikliği, tedavi süresi, tedavi sonucu değerlendirildi. Taburcu olduğu tarihteki fizik muayene bulguları, tekrarlanmış ise laboratuvar bulguları, tekrarlanmış ise radyolojik bulgular, tedavide kullanılan ajanlar, tedavi değişikliği, tedavi süresi, tedavi sonucu, yatış süresi, maliyet, hastane ve 30

günlük mortaliteleri, 90 günlük ve 1 yıllık olmak üzere geç dönem mortalite sonuçları değerlendirildi ve kaydedildi. Veriler toplanırken, hasta dosyalarından, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi epikriz bilgi sisteminden ve laboratuvar sonuç sisteminden yararlanıldı.

Olguların prognoz göstergeleri olarak; hastanede yatış süreleri, yoğun bakıma yatış gereklilikleri, hastanede ve ilk 30 günlük mortaliteleri, 90 günlük ve 1 yıllık olmak üzere geç dönem mortalite verileri kaydedildi.

Çalışmamızda immunsupressif hasta grubu, son 1 hafta içinde hospitalize edilen olgular ve son 1 hafta içinde hastanede yatarak antibiyotik tedavisi alan hastalar, 18 yaş altı, ilk başvuruda ampiyem düşünülen hastalar, tedavi ajanlarına karşı allerji hikayesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ampirik antibiyotik rejimleri, ampisilin sülbaktam±makrolid veya tek başına solunum florokinolonu kullanan hastalar olmak üzere 2 gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Diğer tedavi gruplarını alan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma protokolü, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.2. Tanımlamalar

Pnömoni, hastaneye yatışında akciğer grafisinde yeni infiltrasyon bulunması ve aşağıdaki kriterlerden 1 veya daha fazlasının bulunması olarak kabul edildi (36):

- Ateş (>38°C) veya hipotermi (<35°C)
- Yeni ortaya çıkan balgam eşlik eden veya etmeyen öksürük yakınması
- Plöritik göğüs ağrısı
- Nefes darlığı
- Oskültasyonda solunum seslerinde değişiklik.

3.3. Risk Sınıflaması

Mortalite riski yüksek hastaları ayırt etmede CURB-65 ve PSI skorlaması kullanıldı. Ortalama PSI ve CURB-65 skoru her iki grup için hesaplandı. PSI (grup IV-V) ve CURB-65 (CURB-65, 3 ve üzeri) risk skoru yüksek olgular her iki grupta karşılaştırıldı.

3.4. Antibiyotik Tedavisi ve Sonuçlar

Antibiyotik kullanım öyküsü; herhangi bir antibiyotiği son 3 aylık dönemde 2 gün veya daha fazla süre alması (44), yine ampirik antibiyotik tedavisi ise pnömoni tedavisi ile hastaneye yattığı gün başlanan antibiyotik rejimi olarak tanımlandı (45). Ampirik antibiyotik rejimleri ampisilin sülbaktam±makrolid, veya tek başına solunum florokinolon kullanımı olmak üzere 2 gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Solunum florokinolonu grubunda hastalar moksifloksasin veya levofloksasin tedavilerinden birini almıştı. Gemifloksasin tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaneye yatırılarak parenteral antibiyotik tedavisi başlanan hastalarda tedavinin orale geçilmesi ardışık tedavi olarak ele alındı. Antibiyotik değişikliği; ilk 72 saatte ortaya çıkan klinik durumda bozulma (ateş yanıtı alınamaması, solunumda kötüleşme), radyolojik progresyon, entübasyon ve yoğun bakıma yatış olması veya başlanılan tedavinin kültür antibiyogramında dirençli mikroorganizma saptanması durumunda yapıldı (33).

Tedavi başarısızlığı; antibiyotik değişikliği olsun ya da olmasın, takip eden kriterlerden en az 1 tanesinin olması durumunda kabul edildi. Bunlar; entübasyon uygulanması, yoğun bakıma yatış yapılması ya da herhangi bir nedenle yatıştan itibaren 30 günlük süreçteki mortalite idi.

Tedaviye yanıt alınamayan durumlarda, entübasyon yapılan ve yoğun bakım yatışı yapılan olguların verileri kayıt edildi ve her iki tedavi grubuyla karşılaştırıldı. Yine bu olguların hastanede ortalama yatış süreleri ve yatış maliyetleri değerlendirildi.

Erken dönem mortalite oranı ise, pnömoni tanısıyla hastaneye yatıştan itibaren 30 gün içerisinde herhangi bir nedenle hastanın ölümü olarak kabul edildi (33). Geç mortalite ise 90 gün ve üzerinde gelişen mortalite olarak değerlendirildi.

3.5. Mikrobiyolojik Değerlendirme

TGP'li hasta servise yatırıldıktan sonra rutin işleyişte antibiyotik tedavisi başlanılmadan kan kültürü ve balgam ıkartabilenlerden balgam kültürü alınır. Yine klinik şüphe durumunda veya ağır TGP'de idrarda Legionella antijenine bakıldı. Atipik etkenlerden Legionella dışındakilere yönelik tetkik yapılmadı. Örnekler 1 saat içerisinde mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Alınan rnekler Mac Conkey, ukulata ve Kanlı agara ekim yapıldı. Ardından 37°C'de 24 saat etüv işlemi uygulandıktan sonra

yayma örnekleri ile birlikte değerlendirildi. Uygun olan örnekler Fhonix cihazı kullanılarak mikroorganizma tanımlaması yapıldı.

3.6. İstatistiksel Yöntemler

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, medyan, minimum, maksimum değerleri ile sunulmuştur. İki grubun ölçümleri arasındaki farkların analizinde normal dağılım testi yapılarak Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki grubun kategorik değişkenlerle ilişkisinin analizinde beklenen değeri 5'den küçük hücre bulunduğu durumda Fisher Kesin testi, bulunmadığı durumda Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Analizler SPSS 18.0 paket programı ile yapılmıştır. Yine mortalitede etkili olan bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesinde, lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar odds oranı ve %95 güven aralığı ile gösterilmiştir. Uygulanan testlerde 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde Ekim 2009-Mayıs 2013 tarihleri arasında ardışık olarak yatarak tedavi gören toplumda gelişen pnömonili tüm hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan toplam 225 hastanın 77'si (%34.2) kadın, 148'i (%65.8) erkekti ve yaşları 18 ile 92 arasında olup ortalama yaş 62.54 idi. Çalışmaya alınan 225 TGP'li olgudan 123 kişi ampisilin sülbaktam±makrolid (AS±M), 75 kişi solunum florokinolonu (F) tedavisi almıştı. AS±M grubunda ampisilin sülbaktammonoterapisi alan hasta sayısı 4'tü. Diğer antibiyotik tedavilerini alan 27 kişi çalışma dışı bırakıldı.

AS±M grubunda 79 erkek (%64.2), 44 kadın (%35.8) varken, F grubunda 51 erkek (%68), 24 kadın (%32) hasta vardı. Hastaların genel yaş ortalaması, AS±M grubunda 66 (18-92 yaş), F grubunda ise 68 (24-90 yaş) idi. Her iki gruptaki cinsiyet dağılımı arasında ve yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). AS±M grubunda sigara içen hasta sayısı 12 (%9.8), içmeyen hasta sayısı 60 (%48.8), bırakmış olanların sayısı ise 51 (%41.4) idi. F grubunda sigara içen hasta sayısı 5 (%6.7), içmeyenlerin sayısı 42 (%56), bırakmış olanların sayısı ise 28 (%37.3) idi. Her iki grupta sigara içmeyenler, içenler ve bırakmış olanlar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan hastaların 168'inde (%84.8) bir veya daha fazla komorbid hastalık eşlik etmekteydi. Hastaların 48'inde (%24.2) KOAH, 17'sinde (%8.6) astım, 4'ünde (%2) akciğer kanseri, 38'inde (%19.2) KAH, 54'ünde (%27.3) DM, 22'sinde (%11.1) SVO, 8'inde (%4) KBY, 22'sinde (%11.1) KKY'nin eşlik ettiği görüldü. SVO ve akciğer kanseri olan hastalar arasında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.020$, $p=0.013$).

Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri ve eşlik eden komorbid hastalıklar Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri.

Karakteristik özellik	AS±M n=123 (%)	F n=75 (%)	p değeri
Ortalama yaş (yıl)	63.39±1.73	61.06±1.60	0.513
Cinsiyet (E/K)	79/44	51/24	0.514
Komorbid durumlar	103 (83.7)	65 (86.7)	0.684
KOAHA	26 (21.1)	22 (29.3)	0.232
Akciğer kanseri	0 (0)	4 (5.3)	0.020
KAHA	20 (16.3)	18 (24)	0.196
SVO	19 (15.4)	3 (4)	0.013
DM	33 (26.8)	21 (28)	0.871
KBY	6 (4.9)	2 (2.7)	0.713
Kronik KC hastalığı	1 (0.8)	1 (1.3)	0.722
Astım	9 (7.3)	8 (10.7)	0.441
KKY	20 (16.3)	2 (2.7)	0.202
Sigara kullanımı (aktif içici+ bırakmış)	63 (51.2)	33 (44)	0.552

KOAHA: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KAHA: Koroner Arter Hastalığı, SVO: Serebrovasküler Hastalık, DM: Diabetes Mellitus, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği.

Hastaların semptomları sorgulandığında halsizlik, balgam çıkarma ve öksürük yakınmaları en sık rastlanan semptomlardı. AS±M grubunda 120 (%97.6), F grubunda 74 (%98.6) hastada en az bir ve daha fazla semptom mevcuttu. Olguların 182 (%91.9)'sinde balgam pürülansı bulunmaktaydı. Yan ağrısı şikayeti olan hastalar F grubunda daha fazlaydı (p= 0.040). Plevral efüzyonu olanlarda yan ağrısının daha fazla olup olmadığı değerlendirildiğinde istatistiksel farklılık saptanmadı. Diğer yakınmalarda her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. Olguların hastaneye başvuru esnasında sorgulanan yakınmaları Tablo 4.2'de izlenmektedir.

Tablo 4.2. Hastaların başvuru semptomları.

Semptom	AS±M n=123 (%)	F n=75 (%)	p değeri
Öksürük	119 (%96.7)	73 (97.4)	0.804
Balgam	119 (%96.7)	72 (%94.8)	0.484
Yan ağrısı	48 (%39)	40 (%53.9)	0.040
Baş ağrısı	21 (%17.1)	7 (%9.2)	0.121
Halsizlik	120 (%97.6)	74 (%98.6)	0.543
Kas ağrısı	18 (%14.6)	9 (%11.8)	0.387
GİS semptomları	16 (%13)	10 (%13.2)	0.976
Bilinç durumu (açık)	111 (90.2)	73 (97.3)	0.085

Olguların diğer özellikleri Tablo 4.3’de görülmektedir. Son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımı ve son 3 ay içerisinde inhaler steroid kullanımı bakımından her iki grup arasında istatistiksel farklılık saptandı.

Tablo 4.3. Olguların diğer özellikleri.

Diğer özellikler	AS±M n=123 (%)	F n=75 (%)	p değeri
Hastane yatışı (Son 3 ay)	15 (12.2)	10 (13.3)	0.828
Sistemik kortikosteroid kullanımı (Son 3 ay)	9 (7.3)	13 (17.3)	0.300
İnhaler kortikosteroid kullanımı (Son 3 ay)	21 (17.1)	26 (34.7)	0.005
Antibiyotik kullanımı (Son 3 ay)	12 (9.8)	15 (20)	0.042
İnfluenza aşısı yaptırma	19 (15.4)	15 (20)	0.441
Pnömonokok aşısı yaptırma	8 (6.5)	6 (8)	0.153

Çalışmaya dahil edilen bütün olgulara akciğer grafisi çekildi. Olguların akciğer grafi bulguları ve bulguların lokalizasyonları Tablo 4.4’de belirtilmiştir. 28 (%14.1) olguda pleural efüzyon varken, 170 (%85.9) olguda pleural efüzyon saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Olguların akciğer grafisi bulguları.

PA-AC Grafi Bulguları	AS±M n=123 (%)	F n=75 (%)	p değeri
Lokalizasyon			
1-2 lob	84 (68.3)	67 (89.3)	0.585
Bilateral	19 (15.4)	9 (12)	0.425
Multilober	21 (17)	12 (16)	0.658
Plevral Efüzyon			
Var	18 (14.6)	10 (13.3)	0.837
Yok	105 (85.9)	65 (86.7)	0.837

Olgularda ilaç tedavi gruplarında pnömoninin radyolojik yaygınlığının komorbidite ile olan ilişkisine bakıldığında, istatistiksel olarak pleural efüzyonla kalp yetmezliği olan hastalar arasında AS±M grubunda anlamlı ilişki olduğu görüldü (Tablo 4.5). AS±M grubunda pleural efüzyonu olan 18 hastadan 8’inde (%44.4) kalp yetmezliği mevcuttu, F grubunda pleural efüzyonu olan 10 hastadan hiçbirinde kalp yetmezliği mevcut değildi.

Tablo 4.5. Kalp yetmezliği ile pleural efüzyon arası ilişki.

Değişken	Plevral Efüzyon	
	AS±M n=18 (%), p değeri	F n=10 (%), p değeri
Kalp yetmezliği	8 (%44.4) – 0.001	0 (%) - 0.753

Olguların laboratuvar bulguları Tablo 4.6’da gösterilmiştir. Her iki grupta da CRP değerlerinde başlangıç değerleri ile 3. günde bakılan değerleri arasında gerileme saptandı, AS±M grubunda 8.25±12.91, F grubunda 8.65±8.44’lik bir gerileme mevcuttu. Her iki ilaç grubu arasında anlamlı bir fark yoktu (p= 0.272).

Tablo 4.6. Olguların laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulguları	AS±M n=123 (%)	F n=75 (%)	p değeri
BUN ≥ 20 mg/dl (7 mmol/lt)	32.53±14.37	33.58±12.39	0.326
Glükoz ≥ 250 mg/dl	323.67±44.6	345.29±55.5	0.378
Hematokrit < %30	28±1.36	26.11±3.81	0.404
Oksijen satürasyonu < %90	83.83±9.68	84.11±6.85	0.454
PaO ₂ <60 mmHg	51.91±5.27	51.80±4.97	0.715
Arteriyel pH <7.35	4 kişi (%3.3)	2 kişi (%2.7)	0.999
Albumin < 3.5gr/dl	2.91±0.4	3.06±0.26	0.232
CRP, başvuru mg/dl	16.26±12.87	16.49±10.73	0.722
3.gün CRP değeri, mg/dl	8.01±7.01	7.83±7.44	0.589
Prokalsitonin, mcg/L	3.70±10.20	3.95±6.48	0.121

225 hastadan balgam kültürü 88 (%39.11), kan kültürünün 154 (%68.4) hastadan alındığı saptandı. Balgam kültüründe AS±M grubunda 11 (%8.9), F grubunda 7 (%9.3); kan kültüründe ise AS±M grubunda 6 (%4.9), F grubunda 1 (%1.3) olguda üreme saptandı. Tablo 4.7’de her iki grupta balgam ve kan kültüründeki üreme oranları verilmiştir.

Tablo 4.7. Her iki grupta balgam ve kan kültürlerindeki üreme oranları.

Üreme	AS±M n=123 (%)	F n=75 (%)	p değeri
Balgamda Üreme	11 (8.9)	7 (9.3)	0.999
Kanda Üreme	6 (4.9)	1 (1.3)	0.257

En sık izole edilen mikroorganizmalar: *S.pneumonia*, *Klebsiella species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis* idi.

Tablo 4.8. Etken dağılımları.

Etkenler	AS±M n=123 (%)	F n=75 (%)
Gram-pozitif patojenler		
<i>S.pneumonia</i>	4	1
<i>S.aureus</i>		
MSSA	1	-
MRSA	-	-
Diğer streptokoklar	1	-
Diğer gram + bakteriler	-	1
Gram-negatif patojenler		
<i>Klebsiella species</i>	1	2
<i>E.coli</i>	1	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1
<i>Haemophilus influenzae</i>		
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-	1
<i>Proteus mirabilis</i>		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1
ESBL+ <i>E.coli</i>	1	-
<i>S. maltophilia</i>	-	-
Diğer gram- bakteriler	-	-
Atipik patojenler		
<i>Legionella pneumophila</i>	-	-

PSI ve CURB-65 skorları da her iki grupta karşılaştırıldı. Ortalama PSI skoru AS±M grubunda 87±37.6, F grubunda ise 89±32.7 olarak saptandı. Yine ortalama CURB-65 skoru median değeri AS±M grubunda 2.04, F grubunda 1.02 olarak hesaplandı (Tablo 4.9). Bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.298).

Tablo 4.9. Her iki grupta ortalama PSI ve CURB-65 skorlarının karşılaştırılması.

Değişken	AS±M n=123	F n=75	p değeri
Ortalama PSI Skoru (ort.±std)	87±37.6	89±32.7	0.874
Ortalama CURB 65 Skoru Median (min.-max.)	2.04±1.02	1.02±0.87	0.298

Düşük PSI (I-III) risk skoru olan AS±M grubunda 71 (%57.7), F grubunda ise 39 (%51.9) olgu bulunmaktaydı. Yine AS±M grubunda 52 (%42.3), F grubunda ise 36 (%48.1) olguda yüksek PSI (IV-V) risk skoru izlenmekteydi. Her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p> 0.05).

CURB-65 skoru (0-2) olan AS±M grubunda 95 (%77.2), F grubunda ise 60 (%80) hasta vardı. CURB-65 yüksek risk skoru (3 ve üzeri) AS±M grubunda 28 (%22.8), F

grubunda ise 15 (%20) hastada izlendi (Tablo 4.10). Her iki grupta istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0.426).

Tablo 4.10. Ortalama PSI ve CURB-65 yüksek risk skorunun her iki grupta karşılaştırılması.

Değişken	AS±M n=123 (%)	F n=75 (%)	p değeri
Düşük PSI Risk Skoru (I-III)	71 (57.7)	39 (51.9)	0.256
Yüksek PSI Risk Skoru (IV-V)	52 (42.3)	36 (48.1)	0.256
Düşük CURB-65 Risk Skoru (0-2)	95 (77.2)	60 (80)	0.072
Yüksek CURB-65 Risk Skoru (≥3)	28 (22.8)	15 (20)	0.072

Tedavi başarısızlığı AS±M grubunda 22 (%17.9) hastada, F grubunda ise 9 (%12) hastada saptandı. Her iki grup açısından tedavi başarısında istatistiksel bir fark görülmedi. Hastane içi mortalite AS±M grubunda 7 (%5.6), F grubunda ise 5 (%6.6) olguda izlendi. 30 günlük mortalite AS±M grubunda 10 (%8.1), F grubunda ise 7 (%8) olguda izlendi (p=0.999). 90 günlük mortalite AS±M grubunda 25 (%20.3), F grubunda ise 16 (%19) olguda izlendi (p =0.567). 1 yıllık mortalite AS±M grubunda 39 (%31.7), F grubunda ise 22 (%26.9) olguda izlendi (p =0.807). Çalışma sonlandırma süresinden dolayı 12 olguda 1 yıllık mortalite bakılamadı.

Ortalama hastanede yatış süresi AS±M grubunda 5.6±3.9 gün, F grubunda ise 5.9±3.9 gün idi. Ortalama yatış maliyetleri AS±M grubunda 1963±3723 TL, F grubunda 1965±7172 TL idi. Tablo 4.11’de AS±M ve F olgularında tedavi, sonuçlar ve prognoz açısından yapılan karşılaştırma görülüyor.

Tablo 4.11. AS±M ve F olgularında tedavi ve sonuçları.

Tedavi Sonuçları	AS±M n=123 (%)	F n=75 (%)	p değeri
Yoğun Bakım Uygulaması	14 (11.4)	3 (4)	0.114
Tedavi Başarısızlığı	22 (17.9)	9 (12)	0.314
Ortalama Yatış Maliyeti (TL)	1963±3723	1965±7171	0.975
Ortalama Hastanede Kalış Süresi (Gün)	5.6±3.9	5.9±3.9	0.223
Mortalite Oranı (hastane içi)	7 (5.6)	5 (6.6)	0.845
Mortalite Oranı (30 Gün)	10 (8.1)	7 (8)	0.999
Mortalite Oranı (90 Gün)	25 (20.3)	16 (19)	0.567
Mortalite Oranı (1 yıl)	39 (31.7)	22 (26.9)	0.807

Her iki grupta tedavi başarısı, hastaların yoğun bakım ihtiyacı, 30 günlük mortalite, 90 günlük ve 1 yıllık mortalite sonuçlarıyla ilişkili olabilecek belirteçleri saptamak amacıyla komorbidite, başvuru şikayetleri, diğer başvuru değişkenleri, laboratuvar, radyolojik bulgular, tedavi süresi, hastalık ağırlığı tek tek değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

30, 90 günlük ve 1 yıllık mortalite ile PSI skor, CURB-65 arasındaki ilişki gözlemlere düşen veri sayısındaki yetersizlik nedeniyle istatistiksel olarak test edilememiştir. Sayı ve yüzdelerle ifade edilmiştir.

Tablo 4.12. AS±M olgularında PSI ile yoğun bakım gereksinimi, tedavi başarısızlığı ve mortalite ilişkisi.

AS±M (n=123)	PSI 0(%)	PSI 1(%)	PSI 2(%)	PSI 3(%)	PSI 4(%)	PSI 5(%)
Yoğun Bakım Uygulaması	0	0	0	0	5 (13.2)	9 (64.3)
Tedavi Başarısızlığı	0	2 (11.2)	2 (10)	2 (6.1)	9 (23.7)	7 (50)
Mortalite Oranı (hastane içi)	0	0	0	0	3 (2.4)	4 (3.2)
Mortalite Oranı (30 Gün)	0	0	0	0	5 (13.2)	5 (35.7)
Mortalite Oranı (90 Gün)	0	0	2 (10)	2 (6)	11 (15.8)	10 (35.7)
Mortalite Oranı (1 yıl)	0	0	3 (5)	6 (12.1)	19 (21.1)	11 (7.1)

Tablo 4.13. F olgularında PSI ile yoğun bakım gereksinimi, tedavi başarısızlığı ve mortalite ilişkisi.

F (n=75)	PSI 0(%)	PSI 1(%)	PSI 2(%)	PSI 3(%)	PSI 4(%)	PSI 5(%)
Yoğun Bakım Uygulaması	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)	1 (25)
Tedavi Başarısızlığı	0	2 (25)	1 (7.7)	0	4 (12.5)	2 (50)
Mortalite Oranı (hastane içi)	0	0	0	0	3 (16)	1 (25)
Mortalite Oranı (30 Gün)	0	1 (12.5)	0	1 (5.6)	4 (12.5)	1 (25)
Mortalite Oranı (90 Gün)	0	0	0	3 (11.1)	10 (18.7)	2 (25)
Mortalite Oranı (1 yıl)	0	0	0	5 (5.6)	19 (15.6)	3 (25)

Tablo 4.14. AS±M olgularında CURB-65 ile yoğun bakım gereksinimi, tedavi başarısızlığı ve mortalite ilişkisi.

AS±M (n=123)	CURB-65 0 (%)	CURB-65 1 (%)	CURB-65 2 (%)	CURB-65 3 (%)	CURB-65 4 (%)	CURB-65 5 (%)
Yoğun bakım uygulaması	0	0	3 (5.5)	2 (12.5)	5 (13.2)	5 (100)
Tedavi başarısızlığı	0	3 (7.5)	8 (14.5)	6 (37.5)	9 (23.7)	3 (60)
Mortalite Oranı (30 Gün)	0	0	3 (5.5)	3 (18.8)	5 (13.2)	3 (60)
Mortalite Oranı (90 Gün)	0	0	5 (5)	9 (10.9)	11 (15.8)	2 (40)
Mortalite Oranı	0	0	11 (10.9)	16 (43.8)	19 (21.1)	2 (40)

Tablo 4.15. F olgularında CURB-65 ile yoğun bakım gereksinimi, tedavi başarısızlığı ve mortalite ilişkisi.

F (n=75)	CURB-65 0 (%)	CURB-65 1 (%)	CURB-65 2 (%)	CURB-65 3 (%)	CURB-65 4 (%)	CURB-65 5 (%)
Yoğun bakım uygulaması	0	0	1 (3)	2 (7.1)	1 (3)	3 (3.9)
Tedavi başarısızlığı	0	2 (8)	2 (6.1)	5 (35.7)	0	0
Mortalite Oranı (30 Gün)	0	3(12)	1 (3)	3 (21.4)	0	0
Mortalite Oranı (90 Gün)	0	0	8 (21.2)	5 (14.3)	0	0
Mortalite Oranı	0	0	14 (10.9)	12 (43.8)	0	0

5. TARTIŞMA

Yirminci yüzyılın ortalarında antibiyotiklerin ortaya çıkması pnömoniden ölümlerde azalmaya neden olsa da tıptaki tüm gelişmelere rağmen pnömoni, dünya çapında yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmeyi sürdüren, etyolojik tanısında halen güçlüklerin olduğu bir hastalıktır. Pnömonide uygunsuz tedavi ciddi klinik seyre, sonuçta hastanın prognozunda olumsuzluğa yol açmaktadır. Bu nedenle tüm enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi pnömonide de klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların eşliğinde hızlı ve doğru tanının konularak tedaviye erken başlanması önemlidir. Hastalık sıklıkla akut bir tablo sonucu gelişmekte ve ampirik tedavi yaklaşımını gerektirmektedir (46).

TGP tanı ve tedavisindeki önemli noktalardan biri, tanı konulduktan sonra hastaneye yatırılıp yatırılmama kararının verilmesi ve yatırılan hastaların yoğun bakımda takibinin gerekip gerekmediğinin belirlenmesidir. Bu karar aynı zamanda uygun ampirik tedavinin de ne olması gerektiğini belirlemektedir. Çünkü gereksiz hastane yatışları maliyeti arttırdığı gibi, yatması gereken hastanın ayaktan takibi de tedavinin yetersiz kalmasına bağlı problemlere neden olabilmektedir (47).

Etkili bir şekilde enfeksiyonu ortadan kaldırıp, riski en aza indirecek, hastanın etkin tedavi olmasını sağlayıp, ilaca karşı direnç gelişimini önleyecek optimal tedavi seçimi tedavide ana faktördür (48,49). Günümüzde bu nedenlerden yola çıkarak tedavi rehberleri oluşturulmuştur.

Beta-laktam ile makrolid kombinasyonları pnömoniyeye neden olan patojenlere karşı etkin antimikrobiyal tedavi rejimleridir. Literatürde klinik uygulamada solunum florokinolonları (F) ile beta-laktam±makrolid (BL±M) kullanımının karşılaştırıldığı çalışmalarda mortalite oranı, tedavi başarısında gruplar arasında farklı sonuçlar mevcuttur (50-53). American Thoracic Society (ATS) / Infectious Diseases Society of America (IDSA) TGP rehberinde kombinasyon tedavisine göre levofloksasin, gemifloksasin ve moksifloksasin için eşit derecede etkili olduğu bildirilmiştir (10). Ülkemizde, Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu hastaların ağırlık sınıflamasına göre BL±M veya F grubu yatan hasta grubuna önerilen tedavilerdir (1).

Bizim çalışmamızda hospitalize edilen TGP'li olgular tedavi seçeneklerine göre AS±M ve F alan hastalar olarak 2 farklı grupta değerlendirildi. Diğer tedavi grupları çalışma dışı bırakıldı. AS±M ve F grupları arasında tedavi sonuçları ile ilgili olabilecek değerlerin saptanması, her iki ilaç grubu arasında tedavi etkinliği, erken ve geç mortalite oranı, hastanede yatış süresi ve maliyet arasında farklılık olup olmadığının saptanması amaçlandı.

TGP insidansı yaşla birlikte artış göstermekte ve özellikle 65 yaş üstü, önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (54). Literatürde TGP'li olguların cinsiyetleri ve yaş ortalamaları açısından çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur. Çalışmamıza alınan olguların yaş ortalaması AS±M grubunda 66, F grubunda 68 idi ve hastalar 18-92 yaş arasındaydı. %52 olgu 65 yaş üstüydü. Gruplar arasında yaş açısından fark saptanmadı. Küçükardalı ve arkadaşları 1 yıllık izlem süresince enfeksiyon nedeni ile yatarak tedavi verilen 2,105 olgudan 92'sinin(%4.37) TGP olduğunu ve bunların da 75'inin(%81) 65 yaşın üzerinde olduğunu bildirmişlerdir (55). Lodise ve arkadaşlarının 845 TGP tanılı BL±M ve F tedavilerini alan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada yaş ortalamasının sırasıyla 70.6 ile 71.6 olduğu saptanmıştır (56). PSI grup 5'de yer alan hastaların yaş ortalamasının sırasıyla 79.7 ile 78.3 olduğu, yaş arttıkça hastalık ağırlığının da arttığı belirtilmiştir.

Çalışmalarda cinsiyet dağılımına bakıldığında TGP erkeklerde daha sıktır. Bizim çalışmamızda AS±M grubunda %64.2, F grubunda %68 oranıyla erkek cinsiyet daha fazlaydı. Bunun nedeni, muhtemelen sigara içme oranının erkeklerde daha fazla olması ve komorbid hastalıkların (özellikle KOAH, KAH) daha sık görülmesiydi. Her iki grupta cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık saptanmadı.

Literatürde yapılan çalışmalarda, 65 yaş üzerinde olan ve KOAH, DM, KAH, kronik nörolojik hastalıklar, karaciğer hastalıkları ve malignite gibi eşlik eden komorbid durumlara sahip olan kişilerde, pnömoni daha sık görülmekte ve daha ağır seyredebilmektedir (57). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde, komorbid durumlardan AS±M grubunda en sık DM (%26.8), sonra KOAH (%21.1), konjestif kalp yetmezliği (%16.3), koroner arter hastalığı (%16.3), F grubunda en sık KOAH (%29.3), sonra DM (%28), koroner arter hastalığı (%24) saptandı. F grubunda SVO ve akciğer kanseri olanların dağılımı daha fazlaydı, istatistiksel fark mevcuttu. Diğer komorbiditeler iki grup arasında benzer oranlarda saptandı. AS±M tedavisinin SVO'lu hastalarda daha fazla seçilmesi aspirasyon riskinden dolayı olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda KOAH, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve diabetin sırasıyla %13-53, %6-30, %5-24, %5-16 oranlarında görülebildiği bildirilmiştir (58). Ülkemizden Bircan ve arkadaşlarının (59) çalışmasında da en sık demans (%30.7), KOAH (%28.8), diabet (%28.4), kronik böbrek hastalığı (%26.6), kalp yetmezliği (%21.9) olmak üzere 41 (%44.1) olguda eşlik eden hastalık tesbit edilmiştir. Pnömoni ağırlığının değerlendirildiği bir çalışmada ise, en sık kronik solunum yolu hastalıkları (%39.6), daha sonra kalp hastalıkları (%25) ve serebrovasküler hastalıklar (%23.8) saptanmıştır (60).

TGP gelişimi ile ilgili bir risk faktörü de sigara kullanımudur. Bu durum sigaranın orofaringeal mukoza florasında değişikliğe neden olmasıyla açıklanabilir (61). Ayrıca sigara içilmesinin pnömoninin rezolüsyonunun gecikmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda AS±M grubunda sigara içme oranı %9.8, içmeyen %48.8, bırakmış olanlar ise %41.4 olarak saptandı. F grubunda sigara içme oranı %6.7, içmeyen %56, bırakmış olanlar %37.3 idi. Cecere ve arkadaşlarının 25,235 hasta grubunda 6,720 sigara içen, 13,625 bırakmış, 4,890 hiç içmeyen hasta grubunda yaptığı çalışmada yetişkinlerde sigara içiminin pnömoni gelişimini ve pnömoniden dolayı hastaneye yatışı arttırdığı gösterilmiştir (62). Sigarayı bırakan hasta grubunda 10 yıl ve üzerine bırakanlarda hastaneye yatışın azaldığı bildirilmiştir. Kliniğimizde Çilli ve arkadaşlarının genç erişkinlerde TGP'nin gelişmesinde risk faktörlerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada sigara kullanımı, daha önceden geçirilmiş pnömoni öyküsü genç erişkinlerde risk faktörü olarak belirlenirken, alkolizm, diabetes mellitus ve astım öyküsünün bu popülasyonda pnömoni riskini arttırmadığı bildirilmiştir (63).

Çalışmamızda hastalarda görülen en sık semptom her iki grupta da halsizlikti. Bunu sırasıyla öksürük, balgam ve yan ağrısı takip etmekteydi. Gruplar arasında bir farklılık saptanmadı. Wyrwich ve arkadaşlarının 500 pnömonili hasta üzerinde yaptıkları anket çalışmasında neredeyse tüm katılımcılar yorgunluk, öksürük, vücut ağrıları, halsizlik, nefes darlığı, hırıltı ve tanı sırasında hafif bir iştah kaybı (sırasıyla 99, 96.8, 96.9, 94.1, 89.1, 85.8 ve %78.5) bildirmiştir (40). Moksifloksasin ile kombine tedavi başlanan hasta gruplarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, her iki grupta da öksürük ve nefes darlığı en sık gelişen semptom olarak bildirilmiştir (50). Frank ve arkadaşlarının yaptıkları levofloksasin ile azitromisin+seftriakson tedavisinin karşılaştırıldığı randomize çok merkezli çalışmada da en sık görülen semptom öksürük, balgam pürülansında artış ve halsizlik olarak saptanmıştır (64).

Çalışmamızda gruplar arasında son 3 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü ve hastaneye yatış öyküsü, sistemik veya inhaler kortikosteroid kullanımı arasındaki farklılığa bakıldığında F grubunda son 3 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü istatistiksel olarak fazlaydı. Bu durum yeni kuşak kinolonların geniş spektrum etkinliğinden ve tekrarlayan antibiyotik kullanımlarında daha çok tercih edilmesinden kaynaklanmış olabilir. Retrospektif bir çalışmada 329 TGP'li hastanın %36,8'inde son 3 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü bildirilmiştir (65).

İnfluenza enfeksiyonlu bireylerde pnömoni, akciğer parankiminin direkt viral enfeksiyonu şeklinde olabileceği gibi, sekonder bakteriyel pnömoni şeklinde de olabilir. Grip aşısı bu komplikasyon riskini azaltır. Yıllık grip salgınları, özellikle 65 yaş üstünde büyük bir hastalık yükü, morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (66). ABD'de 2004 yılında 65 yaş ve üzeri kişilerin %67,6'sı grip ve %63,4'ü pnömokok aşısı olmuştur (67). Çalışmamızda hastalarımızın influenza aşısı yaptırma oranı AS±M grubunda %15,4, F grubunda %20 olarak saptandı. Eşlik eden hastalık oranının da yüksek olduğu çalışma popülasyonumuz olmasına rağmen bu aşılama oranının literatüre göre düşük olduğunu düşünmekteyiz. Polisakkarit pnömokok aşısının özellikle yaşlılarda TGP gelişimini engellemediği, hastalığın ağırlaşmasını, yoğun bakım ünitesine yatış ve mortalite üzerinde etkili olmadığı, invaziv pnömokokal pnömoni gelişimini engellediği bildirilmiştir (68). Çalışmamızda olgularımızın AS±M grubunda %6,5'i, F grubunda %8'i pnömokok aşısı ile aşılanmıştı. Johnstone ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, TGP'li olguların %22'sinin polivalan pnömokok aşısı (PPV) ile aşılandığı belirtilmiştir (69).

Pnömoni ön tanısı olan her hastada PA akciğer grafisi çektirilmelidir. Akciğer filmleri, hem tanıda hem de pnömoniyi taklit eden diğer patolojilerden ayırır ve komplikasyonların (ampiyem, abse, vb) saptanmasında yardımcıdır (19). Çalışmamızda tüm olgulara akciğer grafisi çekildi. Her iki grupta multilober infiltrasyon, bilateral tutulum, plevral efüzyon benzer oranlarda bulunmaktaydı. Endikasyonu olan %17 olguya toraks BT çekildi. Bunların %75'inde konsolidasyon saptanırken, %25 olguda bilateral tutulum vardı. Ağır TGP'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, akciğer grafisinde %59,5 hastada bilateral tutulum, %70,3'ünde multilober tutulum ve %13,5 hastada plevral efüzyon bildirilmiştir (70). Cillóniz ve arkadaşlarının 626 hastayı içeren çalışmalarında saptanan plevral efüzyon, ampiyem ve multilober infiltrasyon komplikasyon olarak değerlendirilmiştir (71). Olguların %38'inde en az bir

komplikasyon saptanmıştır. Multilober tutulum %64, plevral effüzyon %52, ampiyem %8 olarak bildirilmiş, radyolojik progresyonun yaştan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Komplikasyon olan grupla olmayan grup karşılaştırıldığında yoğun bakım ihtiyacı (sırası ile %34-%13, $p<0.001$), şok (sırası ile %16-%7, $p<0.001$), hastanede kalış süresi (9 gün-6 gün, $p<0.001$), penisilin direnci (sırasıyla %14-%25, $p=0.013$) arasında istatistiksel fark olduğu, mortalite oranlarında (%9-%8) fark olmadığı saptanmıştır. KOAH, pulmoner komplikasyon gelişmesinde koruyucu faktör (OR 0.38,%95 CI 0,23-0,63, $p<0.001$) olarak bulunmuştur. Kronik karaciğer hastalığı (OR 3.60,%95 CI 1,71-7,60, $p=0.001$), yatış CRP düzeyi ≥ 18 mg/dL (OR 2.77, %95 CI 1,91-4,00, $p<0.001$) ve yatış kreatinin düzeyi > 1.5 mg/dL (OR 2.01, %95 CI 1,31-3,08; $p=0.001$) olması pulmoner komplikasyonlar için risk faktörleri olarak saptanmıştır. Fidan ve arkadaşlarının çalışmasında, bilateral tutulumun artmış mortaliteyle birlikte olduğu, ancak bunun bağımsız bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir (72). Çalışmamızda ilaç grupları arasında radyolojik yaygınlık ile mortalite arasındaki ilişki, mortal seyreden olgu sayısının düşük olması nedeniyle değerlendirilemedi.

Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin pnömoni tanısındaki katkıları sınırlıdır. Ancak, hastalığın prognozunu tayininde, hastaneye yatış kararı verilmesinde, tedavi seçiminde ve antibiyotik dozunun belirlenmesinde yararlıdır. Çalışmamızda AS±M grubunda ortalama lökosit sayısı 12,420, F grubunda 13,554 olarak bulundu. Pnömoninin ağırlığı ile BUN ve kreatinin değerlerinde artış, enfeksiyona sekonder sistemik hipotansiyon, renal hipoperfüzyon ve oral alım bozukluğu, dehidratasyona bağlı olabilir. Özellikle dehidratasyon veya akut böbrek yetmezliği mevcut ise radyolojik bulguların saptanmasının gecikeceği belirtilmiştir (27). Çalışmamızda AS±M grubunda ortalama kreatinin değeri 1.03 ± 0.5 mg/dl, F grubunda 1.04 ± 0.9 mg/dl olarak bulundu.

CRP'nin tanısal değeri hakkında yapılan çalışmalarda, CRP'nin pnömoniyi saptamada ve dışlamada tanısal değer taşıdığı, CRP negatifliğinin pnömoniyi ekarte edebileceği gösterilmiştir (37). Başlangıç CRP düzeyinin < 2 mg/dl olması pnömoni olasılığını çok azaltır, düzeyin > 10 mg/dl olması ise pnömoniyi düşündürür. CRP testinden sonra şüphe devam ediyorsa tanıyı doğrulamak veya dışlamak için akciğer filmi çekilmelidir. CRP; TGP olgularının izleminde de yararlı bir belirteç olabilir (36). Aynı zamanda pnömoni hastalarında hastalığın ağırlığını ve tedaviye cevabı gösteren kolay, ucuz bir yöntemdir. Falk ve arkadaşlarının çalışmalarında, ilk bakıda sadece CRP

kullanımının çok yararlı olmayacağı, ama eğer doktor pnömoni varlığından şüpheliyse, CRP'nin tanıyı dışlamada yardımcı olabileceğini ifade etmişlerdir (35). Yüksek CRP düzeyi hastalık ağırlığının bir göstergesi olabilir ve hastaneye yatırılarak verilecek tedavinin kararında yardımcı olabilir (73). Çalışmamızda AS±M grubunda ortalama CRP değeri 14.3 mg/dl, F grubunda ise 13 mg/dl olarak saptanmıştır.

Günümüzde biyokimyasal belirteçler antibiyotik tedavi süresini güvenle kısaltmada yararlı araçlar olarak görülmektedir. Tedaviye cevap ateş, solunum ve hemodinamik parametreler gibi basit klinik kriterlerle izlenmelidir. Aynı parametreler taburculuğun uygunluğunu belirlemek için de kullanılmalıdır. Radyolojik düzelme dahil tam cevap uzun zaman alır. CRP, özellikle klinik parametreleri uygun olmayan kişilerde 1. ve 3.-4. günlerde ölçülmelidir (36). Çalışmamızda da her iki grupta 3.-4. günde bakılan CRP değeri ile başlangıç CRP değeri arasındaki değişim hesaplanmış olup, CRP düşüş oranları arasında her iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Viral alt solunum yolu enfeksiyonlarında CRP'nin her zaman 8 mg/L'yi geçmediği, pik değerlerinin sıklıkla 10-50 mg/L olduğu, influenza ve adenovirus enfeksiyonlarında daha yüksek seviyelerde olabileceği, çok nadiren 100 mg/L'yi geçebileceği, hastalığın 4. gününde CRP değerinin genellikle hızla düştüğü, 10. gününde sıklıkla <10 mg/L olduğu, yüksek CRP değerlerinin (>100 mg/L) ciddi bakteriyel enfeksiyonu gösterdiği bildirilmiştir (44). Biyobelirteçler üzerine yapılan bir çalışmada, hastaların hastaneye ilk kabulündeki CRP değerinin <100 mg/L olmasının, komplike pnömoni gelişim riskini, mekanik ventilator ve/veya pozitif inotrop desteği ihtiyacını ve 30 günlük mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir (74). İzlemin 4. gününde CRP değerlerinde %50 veya daha fazla düşüşün olmamasının, 30 günlük mortalitede artışa, mekanik ventilasyon ve / veya inotropik destek ihtiyacı ve komplike pnömoni gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. CRP değerinin TGP şiddetini belirlemede bağımsız bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada CRP<100 mg / L değerinin, CURB-65 ve PSI kuralları ile karşılaştırılabilir yüksek negatif prediktif değer sağladığı belirtilmiştir. Bu verilerden farklı olarak, Thiem ve arkadaşları, toplam 391 yaşlı hastada yaptıkları çalışmada, hastaneye yatış sırasındaki CRP ve lökosit değerlerinin prognozu belirlemede etkili olmadığını, ayrıca CRP, PSI ve CURB-65 arasında korelasyon bulunmadığını belirtmişlerdir (34). Diğer taraftan McFarlane ve arkadaşları etiyoloji ve radyolojik değişikliklerden bağımsız olarak antibiyotik ihtiyacı olan hastaları belirlemede CRP'nin faydalı olmadığını ileri sürmüşlerdir (75).

CRP dışında bakteriyel-viral enfeksiyon ayırımında kullanılabilecek bir başka biyobelirteç ise prokalsitonin'dir. Genel olarak prokalsitonin'in bakteriyel enfeksiyonları tesbit etmekte daha sensitif olduğu, ağır pnömonide prokalsitonin değerlerinin hafif hastalığa göre daha yüksek seyrettiği, mortaliteyi belirlemede kullanılabilecek bir değişken olduğu ileri sürülmüştür (76). Çalışmamızda AS±M grubunda prokalsitonin (PCT) 25 olguda bakıldı, ortalama PCT değeri 0.4 ve aralığı 0,05-49 mcg/L; F grubunda 19 olguda bakıldı, ortalama PCT değeri 1.6 ve aralığı 0.08-25 mcg/L bulundu. PCT'nin serumda 0,5 mcg/L'nin üzerine çıkması sistemik inflamasyonla giden akut bir enfeksiyonun güçlü göstergesi olmaktadır. Yaşamı tehdit eden bakteriyel enfeksiyonların gidişatını, yoğun bakım izlemine ve tedaviye yanıtını izlemede ardışık PCT ölçümleri kullanılabilir. Antibiyotik süresinin tahmini ve kısaltılmasında da PCT kullanımının faydalı olduğu bildirilmiştir (38). Kruger ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, başvuru PCT değerinin, TGP sonucunu ve ağırlığını göstermede CRP ve lökosit değerlerinden daha üstün ve CRB-65 indeksi ile benzer prognostik değerde olduğu gösterilmiştir (77). Pro HOSP çalışma grubu, TGP'li hastalarda klinik parametrelerin ve PCT'nin de içinde olduğu 5 biyobelirteci, ciddi komplikasyonları (mortalite, yoğun bakım ünitesine kabul, pnömoniye spesifik komplikasyonlar) öngörmeye CURB-65 ve PSI ile karşılaştırılabilir olarak değerlendirmiştir (39). Capnetz çalışma grubunun, 1,671 hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda; PCT'nin hastaların hastaneye kabulü, TGP şiddeti ve prognozunu tahmin etmede CRB-65 ile korele olduğu; CRP ve lökosit değerlerine göre daha üstün olduğu bulunmuştur (78).

Çalışmamızda ortalama albümin değeri 3.2g/dl olarak saptanmış olup, gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür. Viasus ve arkadaşlarının 3,463 TGP'li olgu üzerinde yaptığı çalışmada ortalama albümin değeri 31 g/l olarak saptanmıştır (79). Albümin düzeyinde azalma; klinik iyileşmede yavaşlama, yoğun bakım ihtiyacında artış, mekanik ventilasyon ihtiyacında artış ve 30 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde serum albümin düzeyinde 5g/L azalış ile 30 günlük mortalite (OR 2,11,%95 CI 1,73-2,56) arasında daha yüksek oranda ilişki bulunmuştur. Yine kendi kliniğimizde 106 TGP'li hastanın serum albümin ve CRP düzeylerinin hastalık ağırlığı ve prognoz ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, PSI skor düzeyi arttıkça albümin değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (80). Bulgularımız, TGP ağırlığının saptanmasında başvurudaki albumin

düzeinin CRP düzeyinden daha yararlı olabileceğini, ayrıca 3. günde CRP'deki düşmenin tedavi başarısı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda TGP'si olan hastalarda ülkelere, bölgelere, hastaların özelliklerine göre epidemiyolojik görünüm farklılık göstermektedir. TGP'nin etiyolojik tanısı mikroskopi, kültür, seroloji ve moleküler tanı yöntemlerinden bir veya birkaçı kullanılarak belirlenir. Çalışmamızda 225 olgudan balgam kültürü 88 (%39.11), kan kültürünün 154 (%68.4) hastadan alınmış. Balgam kültüründe AS±M grubunda %8.9, F grubunda %9.3; kan kültüründe ise AS±M grubunda %4.9, F grubunda %1.3 olguda etken patojen belirlenmiştir. Bu değerlerin literatüre göre düşük saptanmasının nedeni, bazı hastaların kaliteli balgam verememesi, bazı hastaların yatış öncesi ayaktan antibiyotik tedavisi alması, alınan kültürlerin hızlı bir şekilde laboratuvara ulaşmasının sağlanamaması, rutin işleştteki aksaklıklar ve kliniğimizde atipik etkenlere rutin bakılmaması ile ilişkili olabilir.

Literatürde toplum kökenli pnömonilerle ilgili yapılan çalışmalarda en sık izole edilen patojenler *S. pneumoniae*, *H. Influenzae* ve *M. catarrhalis*'tir (81). Çalışmamızda en sık izole edilen ajan *S. pneumoniae* idi. Ek olarak *K. species*, *M. Catarrhalis* ve *P. aeruginosa* tesbit edildi. Moksifloksasin ile kombine tedavi başlanan hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, her iki grupta en sık *S. pneumoniae* üremiştir (50). Menon ve arkadaşlarının yaptığı 144 hastayı kapsayan çalışmada da en sık etken patojen %32 oranında *S. pneumoniae*'dir (82). Bunu sırasıyla *klebsiella pneumonia* (%20), *P. aeruginosa* (%8.9) ve *E. coli* (%6.2) takip etmiştir. Metan ve arkadaşları başlangıç tedavisinde en sık ampisilin-sülbaktam (n=29), moksifloksasin (n=6) ve levofloksasin (n=5) kullanmış ve toplamda %72 (n=36) hastaya beta-laktam-beta laktamaz inhibitör kombine tedavisi verilmiştir (83). Sadece 1 hastanın tedavisi kültür sonucuna göre değiştirilmiş ve klinik başarı oranı %91.6 olarak hesaplanmıştır.

Solunum florokinolonları oldukça geniş bir antimikrobiyal spektruma sahiptir (84,85,86). Bununla birlikte kombinasyon tedavisinin uygulandığı hasta grubu ile karşılaştırma yapılan çalışmalarda etkenler net belirtilmemekle birlikte, tedavi grupları arasında benzer kür oranları sağlanmıştır (86,87). Beta-laktam tedavisine makrolid eklenmesindeki temel amaç atipik mikroorganizmaları, özellikle *Chlamydomphila pneumonia*, *Mycoplasma pneumonia*, ve *Legionella sp.* daha iyi kapsaması, bakterinin hücre duvarı ve protein sentez yeteneği olmak üzere iki farklı alandan antimikrobiyal etkinliklerinin olmasıdır (88). Buna ek olarak makrolidlerin antiinflamatuvar

özelliklerinin bulunmasıdır. Petitpretz ve arkadaşlarının yapmış olduğu 411 hasta üzerinde moksifloksasin ile amoksisilin tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada *S. pneumoniae* tesbit edilen olgularda antimikrobiyal tedavi başarısı her iki grupta da benzer olarak saptanmıştır (89). Ishikawa ve arkadaşlarının ampirik olarak beta-laktam veya florokinolon grubu antibiyotik başladıkları çalışmada, 386 TGP'li hastadan 17'sinde (%4.4) kan kültürü pozitifliği saptanmış olup, 8 (%2.1) hastada antimikrobiyal tedavi değişikliğine gidilmiştir (90). El-Solh ve arkadaşları pnömoni tanısı alan 54 hastanın 22'sine monoterapi, 32'sine ise 2'li kombinasyon tedavisi uygulamışlar (91). Monoterapide en sık levofloksasin ve ampisilin-sülbaktam tercih edilmiş, tedavi başarısı gruplar arasında birbirine benzer olduğu saptanmıştır. Frank ve arkadaşlarının yaptıkları levofloksasin ile azitromisin+seftriakson tedavisinin karşılaştırıldığı randomize çok merkezli çalışmada mikrobiyolojik eradikasyon sırası ile %89 ve %92 olarak saptanmıştır (64). Tedavi başarısı levofloksasin grubunda %94, seftriakson+azitromisin grubunda ise %92 olup, istatistiksel fark saptanmamıştır. Katz ve arkadaşları tarafından 221 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada da moksifloksasin kolunda klinik kür oranı %83.3, seftriakson±azitromisin±metronidazol kolunda ise %79.6 bulunmuştur (85).

TGP'de hastalık ağırlığının belirlenmesi, hastalığın yönetimi, uygun tedaviyi sağlamak ve mortaliteyi önlemek amacı ile skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Fine ve arkadaşları tarafından geliştirilen, 20 parametreden oluşan PSI (10) ile Lim ve arkadaşları tarafından geliştirilen, BTS'nin de önerdiği, 5 parametreden oluşan CURB-65 indeksi çalışmamızda kullanılmıştır (13). PSI, fazla veriye gereksinim duyulan, komplike bir skorlama sistemi olmasına karşın, bir çok uluslararası rehber tarafından kullanımı tavsiye edilmektedir. PSI'de olgular sahip oldukları kriterlere göre puanlanmış ve gruplandırılmıştır. Günümüzde birçok tedavi rehberi, mortalite riski yüksek hastaları ayırt etmede CURB-65 ve PSI skorlama sistemlerini önermektedir. Bizim çalışmamızda PSI ve CURB-65 evrelerindeki hasta dağılımı gruplar arasında benzer olarak saptandı. Acil servise başvuran 3,181 hastada yapılan bir çalışmada, PSI ve CURB-65 skorlama sistemlerinin mortalite tahmininde ve düşük mortalite riski olan hastaların belirlenmesinde başarılı oldukları bildirilmiştir (42). PSI'nin düşük mortalite riski olan hastaların belirlenmesinde daha etkili olduğu görülmektedir. PSI ile hastaların %68'i düşük riskli (risk sınıfı I-III) olarak belirlenmiş, bu hastalarda mortalite oranı %1.4 olarak gerçekleşmiştir. Hastaların %61'i CURB-65 ile düşük riskli (skor 0-1) olarak belirlenmiş, bu hastalarda mortalite oranı %1.7 olarak saptanmıştır. Kore'de

883 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada 30 günlük mortalite oranları ile CURB-65 ve PSI korelasyonu, iki skorlama sistemindeki hastaların evrelere göre dağılımına bakılmış (92). Genel mortalite oranı %4.5 olarak belirlenmiştir. Hastalığın ağırlığı arttıkça mortalitenin arttığı saptanmıştır. 402 çalışma arasından 23 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde ağırlık sınıflandırmalarının mortaliteyi öngörme başarısı araştırılmış (41). Çalışmada PSI evre IV/V, CURB-65 (skor ≥ 3), CURB (skor ≥ 2) ve CRB-65 (skor ≥ 2) ağır hastalık olarak değerlendirilmiştir. Total mortalite 22,753 kişiden %7.4'ünde görülmüş, odds oranlarına göre PSI, CURB-65, CRB-65 ve CURB arasında değerlendirildiğinde pozitif öngörü değerindense negatif prediktif değerinin daha değerli olduğu saptanmıştır. Kliniğimizde dahil olduğu çok merkezli 537 TGP'li hastayı değerlendirdiğimiz bir çalışmada 89 hasta PSI evre V'de yer almaktaydı (62). Evre V'deki hastaların %65'inde en az bir komorbidite mevcut olup, %34'ünde yoğun bakım ihtiyacı olmuş, %27'sinde tedavi başarısızlığı, %19'unda mortalite saptanmıştır.

TGP'de yatış süresi, etiyolojik ajanlar, hastalığın ağırlığı, komorbid durumlar, hastanın tedaviye yanıtı; komplikasyon gelişimini etkileyen faktörlerdir (15). Klinik ve laboratuvar bulguları yeterli hızda düzelen pnömoniler için tedavi süresi 5-10 gündür. Etkin antibiyotik tedavi uygulandığında klinik bulgular 48-72 saatte düzelir (33). Ağır pnömonisi olan, 3 gün intravenöz tedavinin ardından tedaviye olumlu cevap alındıktan sonra orale geçilen hastaların hastanede gözlemlenmesine gerek kalmaz. (36). Komplikasyon gelişmemiş TGP'li hastalarda hastanede yatış için öngörülen süre 5-7 gün arasındadır. Çalışmamızda ortalama hastanede yatış süresi AS \pm M grubunda 5.6 \pm 3.9 gün, F grubunda ise 5.9 \pm 3.9 gün olarak saptanmıştır. Özellikle ülkemizde yapılan çalışmalara göre hastanede kalış süresinin çalışmamızda daha kısa olmasını kliniğimizde oral tedaviye klinik yanıt alınır alınmaz geçilip erken taburculuk yapılması, yoğun bakımda takip edilen hasta sayısının daha az olması, çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamasının daha düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. TGP olgularının hastanede yatış süreleri de çalışmalar arasında farklılık göstermektedir (45,93). Menendez ve arkadaşlarının 295 TGP hastasında yaptıkları çalışmada, yatış süresinin uzamasına etki eden faktörlerin başta solunum yetmezliği olmak üzere pnömoni ile ilişkili durumlar ve komplikasyon gelişmesi olduğu bildirilmiştir (94). Çalışmamıza benzer protokolle hazırlanan antibiyotik tedavi gruplarının karşılaştırıldığı çalışmalarda, solunum florokinolon grubunun 1-2 gün daha az hastanede kaldığına dair bilgiler mevcut olsa da ortalama kalış süresinde belirgin bir

farklılık saptanmamıştır (52,53,95). TGP’de hastanede yatış süresini araştıran bir çalışmada; ortalama yatış süresi 9.8 gün olarak bulunmuştur (96). Yatış süresi üzerine etkili faktörlere bakıldığında yaş, komorbid hastalıklar, prokalsitonin, CRP yüksekliği ve PSI skoru etkili bulunmuştur. Querol-Ribelles ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 3. kuşak sefalosporin + makrolid verilen grupta hastanede yatış süresi 12 gün, florokinolon verilen grupta ise 10 gün olarak belirlenmiştir (97). Bu çalışmada her iki tedavi grubunda ortalama iv tedavi süresi 4 gün olarak saptanmıştır. Hospitalizasyon gerektiren erişkin TGP hastalarında yapılan başka bir çalışmada 3.kuşak sefalosporin + makrolid verilen grupta tedavi süresi ortalama 12 gün, florokinolon verilen grupta ise 10 gün olarak bulunmuştur (64).

TGP’li olgularda tedavi sırasında bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunların başlıcaları; parapnömonik effüzyon, ampiyem, abse, perikardit, menenjit, yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacı gelişmesi, sepsis ve ölüm sayılabilir (98). Ağır TGP, solunum yetmezliği ve/veya septik şok semptomları varlığında tanımlanır, genellikle yoğun bakım tedavisi gerektirir. Çalışmamızda AS±M grubunda %11.4, F grubunda %4 oranında hasta yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi edilmiştir. Yakın tarihli bir derlemede, hastanede takip edilen TGP’li hastalarda %10-20 arasında YBÜ takibi gerektirdiği, bu hastalarda %40-80 arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu, %50’sinde de septik şok geliştiği görülmüştür (99). Çalışmamızda YBÜ ihtiyacının literatüre göre daha düşük olmasının nedeni hastanemiz şartlarında YBÜ’nin Anestezi ve Reanimasyon bölümü tarafından yürütülüyor olması, bunun sonucunda da bir takım hasta grubunun takibimize girmemesi ve acil serviste yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların hastanemiz yoğun bakımında yer sağlanamadığı takdirde başka hastanelere sevk edilmesi ile ilişkili olabilir. Benzer olarak PSI evre 5 yoğun bakım gereksinimi olan hastaları kapsamaması nedeniyle literatüre göre çalışmamızda evre 5 hastaların daha az olduğu görülmüştür. BTS’de yoğun bakım ihtiyacının genel olarak %8-10 arasında değiştiği bildirilmektedir (13). Solunum yetmezliği YBÜ’ne transferin temel nedenidir. Prospektif çok merkezli erişkin pnömonili dört çalışmanın (İki çalışma; “Pneumonia Patient Outcomes Research Team”-PORT-, iki çalışma da “Emergency Department Community-Acquired Pneumonia” -EDCAP84 tarafından yapılmıştır) verileri kullanılarak; başvuruda solunum yetmezliği veya şok bulunmayan olgularda, hastaneye yatışın ilk üç günü içinde YBÜ başvurusu için risk faktörleri araştırılmıştır (100,101). Çok değişkenli analizde, erkek cinsiyet, 80 yaşından genç olma, dakika solunum

sayısının 30 ve üstünde olması, nabızın dakikada 125 ve üstünde olması, $\text{SaO}_2 < \%90$ veya $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg, multilober infiltrasyon veya plevral sıvı, $\text{BUN} > 11$ mmol / L, $\text{pH} < 7.35$, lökosit 3 g/l'den az, 20 g/l'den çok olması, sodyum < 130 mEq/L, içeren 11 bağımsız risk faktörü saptanmıştır. Bu ölçütler ilk üç gün içinde YBÜ kabulünü öngörmeye PSI ve CURB'den daha iyi bulunmuştur. IDSA/ ATS rehberinde de ağır TGP'ye dair değiştirilmiş ATS ölçütleri dikkate alınmaktadır. Buna göre ağır TGP tanısı için majör ölçütler; invaziv mekanik ventilasyon (İMV) gereği, vazopresör gerektiren septik şok, minör ölçütler; solunum sayısı ≥ 30 /dakika, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$, multilober infiltrasyon, konfüzyon-oryantasyon bozukluğu, üremi ($\text{BUN} \geq 20$ mg/dl), lökopeni (lökosit $< 4000/\text{mm}^3$), trombositopeni (trombosit $< 100000/\text{mm}^3$), hipotermi (vücut ısısı $< 36^\circ\text{C}$), yoğun sıvı desteği gereken hipotansiyon, olarak belirlenmiştir (10). Yine kendi kliniğimizde yaptığımız TGP'li hastalarda veri madenciliği tekniği kullanılarak mortaliteyi en iyi açıklayan kuralların arandığı çalışmada; erkek cinsiyet, kalp yetmezliği ve astım varlığı, kan gazında pH değeri ve hipotansiyon (< 90 mmHg) olması durumunu yüksek mortalite ile ilişkilendiren bir kural bulunmuştur (102). Bu kuralda %92.86 duyarlılık, %55.7 seçicilik, 16.34 odds oranı (%95 güven aralığı: 2.09-127.98) bulundu ($p < 0.01$). Yine ülkemizde, kendi kliniğimizde yer aldığı çok merkezli yoğun bakımda takip edilen ağır TGP'li 413 hasta grubunu içeren çalışmada mortalite 129 kişi (%31.2)'de görülmüştür (103). Bilateral akciğer infiltrasyonu (OR 2.5, %95 güven aralığı (GA) 1,1-5,7) ve PIRO skoru (OR 2, %95 GA 1.3-2.9) mortalitede artmış bağımsız risk faktörü olduğu, arteriyel hipertansiyon (OR 0.3, %95 CI 0.1-0.9) ve non-invaziv ventilasyon (OR 0.2, %95 GA 0.1-0.5) uygulamasının mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Ağır TGP'de, oksijenizasyonun erken değerlendirilmesi, hızla antibiyotik başlanması ve yoğun bakım ihtiyacının erken belirlenmesi düşük mortalite ile ilişkili bulunmuştur (104).

Pnömonide uygun antibiyotik tedavisinin başlanması tedavi başarısı için önemlidir. Etkene yönelik uygunsuz antibiyotik tedavisinin başlanması yüksek hastane mortalitesi ve dirençli bakteri enfeksiyonları gelişimi (MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species*) ile ilişkilidir (105). Başvurunun ilk 4 saati içinde antibiyotik uygulanması tedavi başarısını arttırdığı bilinmektedir (7). Çalışmamızda tedavi başarısızlığı AS±M grubunda %17.9, F grubunda %12 oranında olup, gruplar arasında tedavi başarısında istatistiksel bir fark saptanmadı. Yoğun bakımda takip edilen ancak mekanik ventilasyon veya vazopressör tedavisi uygulanmayan 398 TGP'li

hastanın değerlendirildiği, levofloksasin ile sefotaksim±ofloksasin verilen hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada klinik başarı sırası ile %79 - %80 olarak gerçekleşmiştir (106). Bir grup çalışmada ağır TGP'de, tek başına florokinolon tedavisi yerine kombine tedaviyi önermektedir (95,106,107). Kothe ve arkadaşlarının çalışmasında, ampirik olarak beta-laktam±makrolid veya solunum florokinolonları başlanan hastalarda 65 yaş altı 1,298 hastanın %25,4'ünde ve 65 yaş üstü 1,349 hastanın %32,6'sında tedavi başarısızlığına bağlı başlangıç antibiyotik tedavisinde değişiklik yapılmıştır (108). 30 günlük mortalite ile ilişkili risk faktörleri araştırıldığında, tedavi başarısızlığı nedeniyle başlangıç antibiyotik tedavisindeki değişiklik daha yüksek mortalite oranıyla bağımsız olarak birliktelik gösterirken, ardışık tedavinin daha iyi sonuç verdiği belirtilmiştir. 30 günlük mortalite %6.3 olarak bulunmuştur. Eşlik eden rahatsızlıklar, hastalığın ağırlığı, kalınan yer ve tedaviyle ilişkili faktörler kontrol edildikten sonra çok değişkenli analizde, yaşın ölüm için bağımsız bir risk faktörü olarak kaldığı gösterilmiştir. Bulguların yaş sınırı 75 veya 85 yaş ve üzerine kaydırıldığında da aynı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Levofloksasin ile seftriakson/sefuroksim±eritromisin/doksisiklin tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada levofloksasin tedavi grubunda tedavi başarısı daha yüksek olarak saptanmış (109). Ancak çalışmada hasta dağılımına bakıldığında ağır TGP'li olguların yer almadığı görülmüştür. Kombine tedavi grubunda oral sefuroksim tedavisinin daha fazla seçilmesi tedavi başarısını olumsuz etkilediğini düşünmekteyiz. Geçmişten günümüze tedavi rejimlerinin değerlendirildiği bir derlemede, hafif-orta TGP'li olguların yeterli randomize çalışma olmamakla birlikte levofloksasin tedavisinin daha başarılı olduğu vurgulanmıştır (110). TGP'li hastalarda moksifloksasin ile amoksisilin±klaritromisin tedavilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, moksifloksasin tedavisinin belirgin olarak daha kısa sürede ateş rezolüsyonu sağladığı; bunun da ilacın etkisinin daha hızlı başlaması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (111). Finch ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, yatarak tedavi edilen grup 3 TGP'li hastalarda ardışık intravenöz ve oral ko-amoksilav±klaritromisin ile moksifloksasin tedavileri karşılaştırılmıştır (50). Moksifloksasin monoterapisinin, standart beta-laktam ve betalaktamaz±klaritromisin tedavisinden üstün olduğu yorumunda bulunulmuştur. Bu çalışmada, klinik yanıt oranları moksifloksasin kolunda (%85.4'e karşın, %93.4, p=0.004) daha yüksek bulunmuştur. Hastanede yatış süreleri moksifloksasin kolu için 9.5 gün, ko-amoksilav kolu için ise 10.4 gün olarak rapor edilmiştir. Özlü ve arkadaşlarının yaptıkları bir

çalışmada, yatarak tedavi edilen grup 3b hastalarda moksifloksasin monoterapisinin, seftriakson±klaritromisin tedavisi ile benzer klinik etki ve yan etkide olduğu saptanmıştır (112). Ramirez ve arkadaşlarının klaritromisin ile sparfloksasin kullanan hastalar arasında yaptığı çalışmada, klinik ve bakteriyel eradikasyon oranları açısından fark olmadığı belirlenmiştir (113). Yine bir meta-analizde kombine tedavi ile florokinolon tedavisi verilen hastalar arasında benzer tedavi sonuçları saptanmıştır (51). Hastalık ağırlığı arttıkça florokinolonların başarısının arttığı belirlenmiş, hastalık ağırlığı artsada her iki tedavi grubunda mortalite benzer oranlarda görülmüştür. Özellikle metaanalizde yer alan çalışmaların güvenilirliği arttıkça her iki tedavi kolunda da tedavi etkinliği ve başarısında fark olmadığı görülmüştür. Portier ve arkadaşları tarafından grup 3b pnömonili hastalar üzerine yapılan, moksifloksasin ile ko-amoksilav + roksitromisin'in karşılaştırıldığı bir çalışmada da, klinik yanıt oranları sırasıyla %86.8 ve %87.0 olarak bildirilmiştir (114).

Ülkemizde alt solunum yolu enfeksiyonlarının morbidite ve mortalitesine ilişkin Türkiye'de Kolsuz ve arkadaşlarının çalışmalarında TGP'si olan 73 hasta takip edilmiştir (115). Hastaneye yatış gerektiren ancak yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaların mortalite oranı %2.3, yoğun bakıma yatış gerektiren hastalarda ise %16.6 olmuştur. Kliniğimizde yapılan Çilli ve arkadaşlarının toplumda gelişmiş ağır pnömoni nedeniyle takip ettikleri hastalarda %25 oranında mortalite gerçekleşmiştir (63). Yine ülkemiz verilerini derleyen bir yayında genel mortalite oranının %1-10 arasında değiştiği, yoğun bakımda izlenen hastalarda bu oranın %52'ye ulaştığı bildirilmiştir (15).

Çalışmamızda hastane içi ve 30 günlük mortalite sırası ile AS±M grubunda %5.6 ile %8.1, F grubunda ise %6.6 ile %8 olarak izlendi. Her iki grup arasında istatistiksel bir fark görülmedi. Almanya'da 388,406 hasta grubunda yapılan bir çalışmada mortalite oranının %13.7 ile %14.4 olduğu tesbit edilmiştir (4). Bu çalışmadan çıkan en önemli sonuç hastaneye yatışın ilk günü mortalitenin en sık gözlemlendiği dönem olmasıdır. 12,624 hastanın değerlendirildiği 16 çalışmanın alındığı bir metaanalizde rehberlere uygun olarak makrolid verilen grupla florokinolon uygulanan grup karşılaştırılmış, mortalite açısından fark bulunmamıştır (116). Kombinasyon grubunda mortalite %5.3, florokinolon verilen grupta mortalite %5.8 olarak saptanmıştır. Aynı metaanalizde randomize kontrollü çalışmalar değerlendirildiğinde hastaların daha genç olduğu ve komorbiditelerinin daha az olduğu belirlenmiştir. Bir başka çalışma Welte ve arkadaşları

tarafından yapılmış, yatarak tedavi edilen grup 3 hastalarda moksifloksasin ile seftriakson±eritromisin karşılaştırılmış, moksifloksasin alan grupta klinik yanıt oranı %85.7, kontrol grubunda ise %86.5 bulunmuştur (117). Ayrıca moksifloksasin alan grupta semptom rezolüsyonunun daha erken gerçekleştiği bildirilmiştir. Gruplar arasında mortalite arasında fark olmadığı vurgulanmıştır. Bu çalışmada tedavi süreleri sırasıyla 10.1 gün ve 9.5 gün olduğu görülmüştür. Kombinasyon tedavisi ile solunum florokinolonlarının karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalarda her iki grup arasında mortalite oranlarında farklılık saptanmamıştır (51,52,84,85,118). Mortalite oranları kombinasyon grubunda %0.5 ile %8, solunum florokinolonları grubunda %0 ile %7 arasında değiştiği görülmüştür. Çalışmalarda hasta dağılımının büyük çoğunluğu hafif-orta TGP'li hastalardan oluşmaktadır (84,118,119). Yoğun bakım ihtiyacı olmayan ağır TGP'li hastalarda oral levofloksasin ile kombine tedavinin karşılaştırıldığı randomize başka bir çalışmada mortalite oranı gruplar arasında benzer sonuçlara varılmıştır (87). Lode ve arkadaşlarının çalışmasında, orta-ağır TGP nedeniyle hospitalize edilen hastaların bir grubuna 7-14 gün oral gemifloksasin, diğer grubuna 1-7 gün IV seftriakson/1-13 gün oral sefuroksim ardışık tedavisi uygulanmıştır (64). Her iki grup arasında klinik etkinlik ve tolerabilite açısından bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, oral gemifloksasin ile tedavi hastanede kalış süresini diğer gruptan bir gün daha kısaltmıştır. Ayrıca, her iki tedavinin ağır TGP'li olgularda da benzer etkinlikte olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda 90 günlük ve 1 yıllık mortalite sırasıyla AS±M grubunda %20.3-%31.7, F grubunda ise %19-%26.9 olarak saptanmış olup, her iki grup arasında istatistiksel bir fark görülmedi. Saldias ve arkadaşlarının 60 yaş üstünde TGP nedeni ile hospitalize edilen 465 hasta taburculuk sonrası 72 ay takip edilmiştir (120). Hastaların %87'sinde ek bir komorbidite saptanmış, ortalama hastane de yatış süresi 10 gün olup, hastane içi mortalite %8.8, 1 yıllık mortalite %29.7, 6 yıllık mortalite %61.9 olarak belirlenmiştir. Burgess ve arkadaşlarının 213 TGP'li hastanın alındığı 3. kuşak sefalosporin tedavisine makrolid eklenen ve eklenmeyen hasta gruplarının karşılaştırıldığı çalışmada eşlik eden diğer komorbid durumlar, hastanede kalış süresi (5.2±2.8/ 5.2±3.4 gün), intravenöz antibiyotik tedavisinin uzunluğu (4.4±2.5/ 4.1±2.3 gün), veya mortalite (sırasıyla %0.9/ %3.1, p = 0.333) üzerinde istatistiksel olarak her iki grup arasında fark olmadığı saptanmıştır (121). Çalışmadaki mortalite oranlarının

düşük saptanmasının nedeni, ağır TGP'li hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Lodise ve arkadaşlarının 845 TGP tanılı hasta üzerinde yaptığı çalışmada BL+M grubunda 14 günlük mortalite oranı %3.8, F grubunda %5.5; 30 günlük mortalite BL+M grubunda %6.5, F grubunda ise %10.6 olarak belirlenmiştir (56). PSI evre 5'de yer alan hastalarda BL+M grubunda 14 günlük mortalite oranı %8.2, F grubunda ise %26.8 (p=0.02), 30 günlük mortalite BL+M grubunda %18.4, F grubunda ise %36.6 (p=0.05) olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Düşük evre PSI değerlerinde BL+M grubunda hastane yatışının daha uzun olduğu yüksek evrelerde yatış süresinin benzer olduğu görülmüştür. Mortalite oranlarının özellikle PSI 5'de belirgin olarak yüksek olmasından dolayı hastalık ağırlığı arttıkça uzun dönem mortalite riskinin arttığı belirtilmiştir. Beta-laktam monoterapisi ile makrolid kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmalarda monoterapi gruplarının artmış mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (122). Martinez ve arkadaşlarının mortalite ile ilişki olabilecek değişkenleri saptamak için yaptıkları multivaryant analizde şok (p=0.0001), yaş \geq 65 (p=0.02), mikroorganizmanın penisilin ve eritromisin direnci (p=0.04), antibiyotik rejimine makrolid eklenmemesinin (p=0.03) riski arttırdığı belirlenmiştir (123). Weiss ve arkadaşlarının yapmış oldukları yine beta-laktam monoterapisi ile makrolid kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (122). Tekli tedavide mortalite oranı %26, ikili tedavi grubunda %7.5 (p=0.02) olmuştur. Rodrigo ve arkadaşlarının yapmış olduğu 5,240 hastayı içeren benzer bir çalışmada 30 günlük mortalite %24.4 olarak saptanmış, multivaryant analizde makrolid tedavisinin eklenmesinin ağır (OR 0.54, 95%CI 0.41 to 0.72) ve çok ağır (OR 0.76, 95%CI 0.60 to 0.96) TGP'li hastalarda mortaliteyi azalttığı, düşük evredeki TGP'li hastalarda ise mortaliteye etkisinin olmadığı bulunmuştur (124).

Yine temel sorunlardan birisi de özellikle ağır sepsis ve multiorgan yetmezliğindeki hastalara istenilen dozun altında tedavi rejimlerinin uygulanmış olmasıdır (125). Olası sorunlardan diğeri de pseudomonas veya çoklu ilaca dirençli mikroorganizma riskinin hasta popülasyonunda yeterli düşünülmemesine bağlı solunum florokinolonları tercihinin yetersiz kalmasıdır (126).

Avrupa, Latin Amerika, ABD/ Kanada'dan 71 enstitü ve 16 ülkenin katıldığı 6,371 hastanın 10 yıl süre ile takip edildiği çalışmada mortalite oranları Latin Amerikada %13.3, Avrupa'da %9.1, ABD/Kanada'da %7.3 olarak tesbit edilmiştir

(127). Bölgeler arası mortalite farkının H1N1 enfeksiyonu insidansı, yüksek BUN, serebrovasküler hastalık, makrolid veya florokinolon kullanımı ve aşılama oranları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Tekli beta-laktam kullanımının mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. 3,415 hastanın dahil edildiği çok merkezli prospektif başka bir çalışmada TGP olgularının taburculuk sonrası ortalama takip süresi 3.8 yıl olup hastalar maksimum 5.4 yıl takip edilmiştir (128). Hastaların %66'sı 65 yaş üstünde saptanmıştır. 30 günlük, 1 yıllık ve çalışma sonlandığı dönemdeki mortalite oranları sırası ile %12, %28 ve %53 olmuştur. Mortalite gelişen olgularda PSI 1-2 grubunda olan hastaların %15, PSI 5 grubunda ise %82 olmuştur. Wilson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beta-laktam+florokinolon ile betalaktam+makrolid tedavi gruplarını alan hastalarda 30 günlük mortalite retrospektif olarak değerlendirilmiştir (129). Bu çalışmada 65 yaş üstü, yoğun bakımda takip edilen 1989 TGP'li olgu çalışmaya alınmış, 30 günlük mortalitede gruplar arasında fark saptanmamıştır (sırasıyla %27, %24). Çalışmada beta-laktam+florokinolon grubu antibiyotik alanlarda istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte hastanede yatışın daha uzun olduğu görülmüştür. Literatürde moksifloksasin ile amoksisilin veya makrolid grubunun karşılaştırıldığı çeşitli çift kör çalışmalarda klinik yanıt, mortalite, gelişen komplikasyonlar açısından belirgin fark saptanmamıştır (89,30,131,132). Yine bakteriyolojik yanıt her iki tedavi kolunda da benzer bulunmuştur. Çalışmalardaki hastaların büyük kısmının hafif ve orta ağırlıktaki TGP'li olguları içerdiği unutulmamalıdır. Vardakas ve arkadaşlarının 23 tane randomize kontrollü çalışmadan oluşturdukları metaanalizde, ağır TGP'li hastalarda florokinolonların mortalite üstünde fark olmasada tedavi başarısında beta-laktam±makrolid tedavisine göre daha üstün olduğu vurgulanmıştır (51). Moksifloksasin etkinliğinin karşılaştırıldığı MOTIV çalışmasında da beta-laktam+levofloksasin tedavisi ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (133).

Özellikle PSI evre 4-5'de yer alan hastalarda hastane içi, erken ve geç dönem mortalite oranları belirgin olarak yüksek seyretmektedir. Ortaya çıkan advers olaylar, harcanan sağlık hizmetleri, tekrarlayan hastane yatışları, maliyet ve mortalite oranlarındaki artmış risk nedeniyle hastaların takip ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi önem kazanmaktadır. Çalışmaya alınan olgularımızın taburculuk sırasında hesaplanan hastane fatura bedelleri literatürde belirtilenden daha düşük olmakla birlikte AS±M grubunda ortalama 1963±3723 TL, F grubunda ise 1965±7172 TL olmuştur. Maliyetin düşük olmasındaki temel nedenin ülkemizde yatak maliyetinin daha düşük olması,

kliniğimizde oral tedaviye klinik yanıt alınır alınmaz geçilmesi, yoğun bakımda takip edilen hasta sayısının daha az olması ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre yatış süresinin daha kısa olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. TGP tanısı ile yatan hastalarda hastane maliyetini laboratuvar, radyoloji, ilaç ve personel giderleri ve yatak ücreti oluşturmaktadır. Hastane maliyetini ilaç tedavisi açısından azaltmak için monoterapi, yarı ömrü uzun, güçlü bakterisidal antibiyotiklerin kullanılması, zayıf doku penetrasyonu olan antibiyotiklerden kaçınılması ve kısa sürede oral tedaviye geçilmesine dikkat edilmesi gerekmektedir (43). Oral formda bir antibiyotik parenteral forma göre 2-10 kat daha ucuzdur ve yan etki riski daha düşüktür. Bu nedenle ateş, CRP ve lökositöz gibi parametrelerde düzelme gözlemlendiği zaman, intravenöz tedaviden oral tedaviye geçilmesi hastanede yatış süresi ve tedavi maliyetlerini düşürmektedir. Türkiye’de 2005 yılında 114 TGP hastası ile yapılan bir çalışmada, olguların ortalama maliyeti 2,656 TL olarak bulunmuş, 789.36 TL ile ilaç maliyeti birinci sırada saptanmıştır (134). Grup 3B olgularda ve ek hastalığı olanlarda maliyetin arttığı, maliyeti arttıran temel nedenin ilaç maliyeti olduğu belirlenmiştir. Florokinolon monoterapisi ile sefalosporin±makrolid kombinasyonun maliyet üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada monoterapinin düşük maliyetle ilişkili olduğu bulunmuştur (135). Benzer olarak moksifloksasin ile ko-amoksilav±makrolid tedavi gruplarının karşılaştırılmasında moksifloksasinin 0.81 gün daha az hastanede yatış ve daha düşük maliyet sağladığı saptanmıştır (111). Sato ve arkadaşlarının ABD’de 28,575 TGP’li hastanın (20,454 ayaktan; 8.121 yatan) değerlendirildiği maliyet çalışmasında toplam sağlık gideri 11,148 \$ ile 51,219 \$ arasında değiştiği görülmüştür (3). Eşlik eden hastalık, pnömoni ağırlığı ve yaşlılık oranı arttıkça maliyetin de artmakta olduğu tesbit edilmiştir. Ortalama hastanede kalış süresi 4.8 gün olup, yaşla ve hastalık ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur. Menendez ve arkadaşları 271 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada rehberine uygun tedavi verilen gruptaki maliyeti 1,665.5€, rehberine uygun tedavi verilmeyen grupta ise 1,710.5€ olarak hesaplamıştır (136). Yine kendi kliniğimizde yapmış olduğumuz çalışmada TGP nedeniyle hospitalize olan olgularda yüksek maliyetle ilişkili faktörlerin; antipseudomonal içeren antibiyotik kombinasyonunun kullanılması, yatış süresi, son 3 ayda antibiyotik kullanılması, son 3 ayda 2 gün ve daha fazla hastanede yatış süresi ve yoğun bakımda yatış olduğu görüldü (137).

Reyes ve arkadaşları 271 TGP’li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama total maliyeti 1,685 € (1,291-2,471€) olarak bulmuşlar, bunun en büyük bölümünü

yatak maliyetinin oluşturduğunu görmüşlerdir (138). Oda maliyeti 1,286€ (857–1,714); laboratuvar testleri 212€ (171–272); tedavi maliyeti 187€ (114–304) saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda komplikasyonlar, hipoalbüminemi ve önceki hastane yatışlarının hastanede yatan TGP'li hastalarda yüksek maliyetle ilişkili en önemli belirleyiciler olduğu; ne hasta yaşı ne de mevcut komorbiditelerin maliyetin artışına katkısı olmadığını göstermişlerdir. PSI'nin yalnız başına yüksek maliyet için bağımsız bir risk faktörü olmadığını, evre arttıkça maliyetin arttığını belirtmişlerdir.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya alınan toplam 225 hastanın 77'si (%34.2) kadın, 148'i (%65.8) erkekti ve yaşları 18 ile 92 arasında olup, ortalama yaş 62.54 idi. Çalışmaya alınan 225 TGP'li olgudan 123 kişi AS±M, 75 kişi F tedavisi almıştı. Hastaların yakınmaları, komorbidite varlığı, hastaneye yatış öyküsü, sistemik ve inhaler kortikosteroid kullanımı, influenza ve pnömokok aşısı ile aşılama ve son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü sorgulandı. F grubunda son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Hastalarımızın influenza aşısı yaptırma oranı AS±M grubunda %15.4, F grubunda ise %20 idi. AS±M grubunda %6.5'i, F grubunda %8'i pnömokok aşısı ile aşılanmıştı.

Çalışmamızdaki en sık komorbid durumlar DM, KOAH, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı idi. Her iki tedavi grubunda SVO ve akciğer kanseri olanlar arasında F grubunda daha fazla hasta mevcut olup, istatistiksel fark mevcuttu. Başvuru semptomları arasında en sık öksürük, balgam çıkarma, ateş yüksekliği ve nefes darlığı tesbit edildi. Çalışmamızda tüm olgulara çekilen akciğer grafisinde gruplar arasında benzer oranda multilober infiltrasyon, bilateral tutulum, plevral efüzyon bulunmaktaydı. Laboratuvar değerlerinde gruplar arasında bir farklılık saptanmadı. Çalışmamızda balgam kültüründe AS±M grubunda 11 (%8.9), F grubunda 7 (%9.3); kan kültüründe ise AS±M grubunda 6 (%4.9), F grubunda 1 (%1.3) olguda etken patojen belirlendi. En sık izole edilen mikroorganizmalar: *S.pneumonia*, *Klebsiella species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis* idi.

Düşük PSI (I-III) risk skoru olan AS±M grubunda %57.7, F grubunda ise %51.9 oranındaydı. Yine AS±M grubunda %42.3, F grubunda ise %48.1 yüksek PSI (IV-V) risk skoru izlendi. CURB-65 skoru (0-2) olan AS±M grubunda %77.2, F grubunda ise %80 oranındaydı. CURB-65 yüksek risk skoru (3 ve üzeri) AS±M grubunda %22.8, F grubunda ise %20 olarak izlendi. Her iki grupta istatistiksel farklılık saptanmadı.

30 günlük mortalite AS±M grubunda %8.1, F grubunda ise %8 oranındaydı. 90 günlük mortalite AS±M grubunda %12.2, F grubunda ise %11.8 idi. 1 yıllık mortalite AS±M grubunda %11.4, F grubunda ise %7.9 oranındaydı. Ortalama hastanede yatış süresi AS±M grubunda 5.6±3.9 gün, F grubunda ise 5.9±3.9 gün idi. Çalışmamızda

ortalama hastanede yatış süresi, yoğun bakım ünitesinde takip, 30 günlük, 90 günlük ve 1 yıllık mortalite de gruplar arasında benzer sonuçlar saptandı.

Tedavi başarısızlığı AS±M grubunda 22 (%17.9) hastada, F grubunda ise 9 (%12) hastada saptandı. Her iki grup açısından tedavi başarısında istatistiksel bir fark görülmedi. Çalışmaya alınan olgularımızın taburculuk sırasında hesaplanan hastane fatura bedelleri AS±M grubunda ortalama 1963±3723 TL, F grubunda ise 1965±7172 TL idi.

Sonuç olarak, hastanede yatan TGP hastalarında AS±M ve F grupları arasında tedavi etkinliği, erken ve geç mortalite oranı, hastanede yatış süresi ve maliyet açısından gruplar arasında farklılık olmadığı saptanmıştır.

7. ÖZET

HOSPİTALİZASYON GEREKEN TOPLUMDA GELİŞEN PNÖMONİLİ OLGULARIN TEDAVİSİNDE TEK BAŞINA FLOROKİNOLON İLE AMPİSİLİN/SÜLBAKTAM VE MAKROLİD KOMBİNASYONUN KARŞILAŞTIRILMASI

Toplumda gelişen pnömoni (TGP) tüm dünyada yaygın ve ciddi bir sağlık sorunudur. Tanı konulur konulmaz uygun antibiyotik tedavisinin başlanmasının mortalite üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Pnömonitedavisindeki gecikmenin morbidite ve mortaliteyi artırdığı bilinmektedir. TGP tedavisinde ampirik olarak en sık kullanılan ampisilin/sulbaktam ve makrolid (AS±M) kombinasyonu ile florokinolon (F) tedavilerinin sonuçları tartışmalıdır.

Bu amaçla Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde Ekim 2009 - Mayıs 2013 tarihleri arasında yatarak tedavi gören TGP'li tüm hastalar retrospektif olarak çalışmaya alındı. Çalışmamızda tedavide tek başına F ile AS±M kombinasyonunun kullanıldığı hastalarda yaş, demografik bilgileri, risk faktörleri, komorbid hastalıklar, PSI ve CURB-65 skorları, tedavi sonucu, hastanede yatış süreleri ve tedavi maliyeti, erken ve geç dönem mortalite ve hastalık seyrine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

TGP tanısı alan 225 hasta çalışmada yer aldı. 225 olgunun, 123'ü AS±M (%54.6) ve 75'i (%33.3) F tedavisi almakta idi. Hastaların 77'si (%34.2) kadın, 148'i (%65.8) erkek ve yaş ortalaması 66 olarak saptandı. En sık komorbid durumlar DM, KOAH, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı idi. Başvuru semptomları arasında en sık öksürük, balgam çıkarma, ateş yüksekliği ve nefes darlığı saptandı. Başvurudaki hastalık ağırlığı, yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, sigara içme durumu, laboratuvar değerleri, CURB-65 ve PSI skorları her iki grupta da benzerdi. Çalışmamızda tüm olgulara çekilen akciğer grafisinde gruplar arasında benzer oranda multilober infiltrasyon, bilateral tutulum, plevral efüzyon bulunmaktaydı. Laboratuvar değerlerinde gruplar arasında bir farklılık saptanmadı. Hastalarımızın influenza aşısı yaptırma oranı AS±M grubunda %15.4, F grubunda ise %20 idi. AS±M grubunda %6.5'i, F grubunda %8'i pnömokok aşısı ile aşılanmıştı. En sık izole edilen mikroorganizmalar:

S.pneumonia, *Klebsiella species*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Moraxella catarrhalis* idi.

F kullanılan hastalardaki klinik başarı oranı (%88) ile AS±M kullanan hastalardaki başarı oranları (%82.1) benzer idi (p=0.314). 30 günlük mortalite AS±M grubunda %8.1, F grubunda %8, 90 günlük mortalite AS±M grubunda %12.2, F grubunda %11.8, 1 yıllık mortalite AS±M grubunda %11.4, F grubunda %7.9 idi. Ortalama yatış maliyetleri AS±M grubunda 1963±3723 TL, F grubunda 1965±7172 TL idi. Her iki grup arasında hastanede kalış süreleri (AS±M grubunda 5.6±3.9 gün, F grubunda 5.9±3.9 gün), mortalite oranları ve hastane maliyetleri açısından bir farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, hastanede yatan TGP hastalarında AS±M ve F grupları arasında yaş, komorbid hastalıklar, PSI ve CURB-65 skorları, tedavi etkinliği, erken ve geç mortalite oranı, hastanede yatış süresi ve tedavi maliyeti arasında gruplar arasında bir farklılık saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Toplumda gelişen pnömoni, florokinolon, ampisilin/sulbaktam, makrolid.

8. ABSTRACT

COMPARISON OF FLUOROKINOLON ONLY AGAINST AMPICILLINE/ SULBACTAM AND MACROLIDE COMBINATION AT CASES OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA REQUIRING HOSPITALIZATION

Community acquired pneumonia (CAP) is a common and serious health problem all over the world. Initiation of appropriate antibiotic therapy immediate after the diagnosis has been shown to affect mortality. Delayed treatment of pneumonia is known to increase mortality and morbidity. Results of treatment with ampicilline/sulbactam and macrolide (AS \pm M) combination and fluorokinolon at community-acquired pneumonia (TGP) are controversial.

For this purpose, we retrospectively assessed patients who has been hospitalized in Chest Disease Clinic of Akdeniz University Hospital due to CAP between October 2009 and May 2012. The aim of this study is to compare age, sex, demographics, risk factors, comorbid diseases, PSI and CURB-65 scores, treatment outcome, duration of hospitalization, treatment costs, the early and late mortality, efficacy of treatment with AS \pm M combination and F monotherapy at patients with CAP requiring hospitalization.

In this study, 225 patients with community-acquired pneumonia were included. Of the total 225 pneumonia cases, 123 (54.6%) was AS \pm M and 75 (33.3%) was F treated. 77 (34.2%) were women, 148 (65.8%) were men. Mean age was 66 years. The most common diseases were diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease of the patients. The initial symptoms were cough, sputum, fever and dyspnea. Severity of disease at referral, age, sex, comorbid diseases, smoking status, laboratory findings, CURB-65 and PSI scores were similar at both groups. In our study, all patients chest X-ray had multilobar infiltration, bilateral involvement and pleural effusion at a similar rate between the groups. There were no differences in laboratory findings between the groups. Our patients influenza vaccination rate were 15.4% at AS \pm M group, 20% at group F. AS \pm M group 6.5%, F group 8% were vaccinated with pneumococcal vaccine. The predominantly isolated microorganism were *S.pneumonia*, *Klebsiella species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*.

Among patients evaluable for clinical efficacy, 88% of levofloxacin-treated patients and 82.1% of comparator-treated patients achieved clinical success ($p=0.314$). 30-day mortality was 8.1% at AS \pm M group, 8% at F group, 90-day mortality was 12.2% AS \pm M, F group 11.8%, 1-year mortality was AS \pm M group 11.4%, F group was 7.9%. Mean cost of hospitalization was 1963 \pm 3723 TL for AS \pm M group and 1965 \pm 7172 TL for F group. There were no differences between two groups about stay at hospital (5.6 \pm 3.9 days at AS \pm M groups, 5.9 \pm 3.9 days at F groups), mortality rates and hospital costs.

In conclusion, the patients were given combination therapy or fluorokinolon; there was not a statistically difference in age, sex, comorbid diseases, PSI and CURB-65 scores, early and late mortality, length of stay and cost of treatment.

Key words: Community acquired pneumonia, fluoroquinolone, ampicilline/sulbactam, macrolide.

9. KAYNAKLAR

1. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009; 10.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Premature deaths, monthly mortality and monthly physician contacts-United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46, 55.
3. Sato R, Gomez G, Nelson SR, Pinsky B. Community-Acquired Pneumonia Episode Costs by Age and Risk in Commercially Insured US Adults Aged \geq 50 Years. Appl Health Econ Health Policy 2013; 11: 251-8.
4. Ewig S, Birkner N, Strauss R. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. Thorax 2009; 64: 1062-9.
5. Türkiye İstatistik Kurumu, Sağlık İstatistikleri 2004 (<http://www.tuik.gov.tr>).
6. TC Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması, Ankara 2007; 8.
7. Yahav D, Leibovici L, Goldberg E. Time to first antibiotic dose for patients hospitalised with community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41(5): 410-3.
8. Özlü T, Metintas M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları: Cilt 1. Birinci Baskı. İstanbul İstanbul Tıp Kitabevi 2010; 819-52.
9. Barlett JG, Breiman RF, Mandell LA. Community acquired pneumonia in adults: Guidelines for managment. Clin Infect Dis 1998; 26: 811-38.
10. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Barlett JG. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guideliness on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44: 27-72.
11. Marrie TJ. Acute Bronchitis and Community-acquired pneumonia. In: Fishman AP. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Mc Graw-Hill Company, New York 1998; 1985-95.
12. Woodhead M, Blasi F, Ewig S. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases ERS Guidelines for the management of adult lower respiratory tract. Infections 2011;17(6): 1-59.
13. British Thoracic Society Standards of Care Committee. "BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults". Thorax 2001; 56 Suppl 4: IV1-64.
14. Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults: incidence, etiology and impact. Am J Med 1985; 78: 32-7.

15. Özlü T, Bülbül Y, Özsu S. Ulusal Verilerle Toplumda gelişen pnömoniler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55: 191-212.
16. Küçükusta AR. Toplum kökenli pnömoniler. İç: Erk M. editör, *Göğüs Hastalıkları*. İstanbul: Çantay Kitapevi 2001; 281-309.
17. Donowitz GR, Mandell GL. Acute Pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone 2005; 819-45.
18. Bates JH, Campell GD, Barron AL. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992; 101: 1005-12.
19. Arseven O. Toplum kökenli pnömoniler. *T Klin J Thorax Dis* 2004; 2: 1-18.
20. Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie AS. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1086-93.
21. Schaberg T, Gialdroni-Grassi G, Huchon G, Leophonte P, Manresa F, Woodhead MA. An analysis of decisions by European general practitioners to admit hospital patients with lower respiratory tract infections. *Thorax* 1996; 51: 1017-22.
22. ATS Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
23. Sligl WI, Marrie TJ, Severe Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care Clin* 2013; 29: 563–601.
24. Wunderink RG, Waterer GW. Community-Acquired Pneumonia *N Engl J Med* 370; 6: 543-51.
25. Niederman SM, Luna MC, Community-Acquired Pneumonia Guidelines: A Global Perspective. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 298–310.
26. Çiledağ A, Kaya A, Balık İ. Toplum kökenli pnömoniler. Savaş İ, Birengel S (Editörler). *Akciğer Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi*. Poyraz Yayınevi 2007; 13.
27. Hash RB, Stephens JL, Laurens MB, Vogel RL. The relationship between volume status, hydration, and radiographic findings in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *J Fam Pract* 2000; 49(9): 833-7.
28. Woodhead M, Blasi F, Ewig S. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases ERS Guidelines for the management of adult lower respiratory tract. *Infections* 2011. Original Article. 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.
29. Campbell GD. Overview of community-acquired pneumonia prognosis and clinical features. *Med Clin Nort Am* 1994; 78: 1035-42.
30. Özlü T. Toplum kökenli tipik pnömoniler. *Sendrom* 1996; 8(6): 41-6.

31. Dominguez J, Gali N, Blanco S. Urinary antigen test fo pneumococcal pneumonia. *Chest* 2000; 120: 1748-50.
32. Helbig JH, Uldum SA, Bernander S, Lück PC. Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel associated and nasocomial legionnaires disease. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 838-40.
33. Ekim N, Uçan Sabri E, Arseven O. Toplum Kökenli Pnömoniler. *Solunum Sistemi Enfeksiyonları. Toraks Kitapları* 2001; 3: 453-80.
34. Thiem U, Niklaus D, Sehlhoff B. C-reactive protein, severity of pneumonia and mortality in elderly, hospitalised patients with community-acquired pneumonia *Age and Ageing* 2009; 38: 693–7.
35. Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract* 2009; 26: 10–21.
36. Woodhead M, Blasi F, Ewig S. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases ERS Guidelines for the management of adult lower respiratory tract. *Infections* 2011. Original Article. 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.
37. Page AL, de Rekeneire N, Sayadi S. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and C-reactive protein in malnourished children. *Pediatrics* 2014; 133(2): e363-70.
38. Fazili T, Endy T, Javaid W, Maskey M. Role of procalcitonin in guiding antibiotic therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69(23): 2057-61.
39. Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, et al. ProHOSP Study Group. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Crit Care* 2010; 14: R106.
40. Wyrwich KW, Yu H, Sato R. Community-acquired pneumonia: symptoms and burden of illness at diagnosis among US adults aged 50 years and older. *Patient* 2013; 6(2): 125-34.
41. Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010; 65(10): 884-90.
42. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005; 118: 384-92.
43. Lutfiyya MN, Henley E, Chang LF, Reyburn SW. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Am Fam Physician* 2006; 73(3): 442-50.
44. Melbye H. Community pneumonia: more help is needed to diagnose and assess severity. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 886-8.
45. Fine MJ, Stone RA, Lave JR. Implementation of an evidence based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with

- community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2003; 115: 343-51.
46. Kawana A, Furihata K, Yamauchi Y. Comparison of five guidelines of community-acquired pneumonia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2001; 39(11): 829-36.
 47. Yücel O. Hacettepe Üniversitesi erişkin hastanelerinde yatırılarak tedavi verilen toplumdaki kazanılmış pnömonilerin CURB-65 skoru ile değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi* 2007.
 48. Felmingham D, Canton R, Jenkins SG. Regional trends in beta-lactam, macrolide, fluoroquinolone and telithromycin resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates 2001-2004. *J Infect* 2007; 55: 111-8.
 49. Konstantinos Z, Vardakas M, Ilias I. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 179(12): 1269-77.
 50. Finch R, Schürmann D, Collins O. Randomized Controlled Trial of Sequential Intravenous (i.v.) and Oral Moxifloxacin Compared with Sequential i.v. and Oral Co-Amoxiclav with or without Clarithromycin in Patients with Community-Acquired Pneumonia Requiring Initial Parenteral Treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1746-54.
 51. Vardakas KZ, Siempos II. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 179(12): 1269-77.
 52. Geijo Martinez MP, Diaz de Tuesta Chow-Quan AM, Herranz CR. Levofloxacin versus beta-lactamic therapy in community acquired pneumonia that requires hospitalization. *Med Interna* 2002; 19: 621-5.
 53. Lin TY, Lin SM, Chen HC. An open label randomized comparison of levofloxacin and amoxicillin/clavulanate plus clarithromycin for the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chang Gung Med J* 2007; 30: 321-32.
 54. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013; 68: 1057-65.
 55. Küçükardalı Y, Öncül O, Nalbant S. Yaşlı popülasyonda toplum kökenli pnömoni olguları. *Geriatri* 2001; 4(2): 59-62.
 56. Lodise TP, Kwa A, Cosler L. Comparison of β -lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized veterans affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3977-82.
 57. Fukuyama H, Ishida, Tachibana H. Validation of Scoring Systems for Predicting Severe Community-Acquired Pneumonia. *Intern Med* 2011; 50(18): 1917-22.

58. Rabbat A, Huchon GJ. Bacterial pneumonia. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (eds). *Albert: Clinical Respiratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Inc 2004; 273-88.
59. Bircan A, Kaya O, Gokırmak M, Ozturk O, Sahin U, Akkaya A. Toplum kökenli pnömonilerin ağırlığının değerlendirilmesinde C-reaktif protein, lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızının yeri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54(1): 22-9.
60. Nllmann, Pflug, Weseman. External validation of the CURSI criteria (confusion, urea, respiratory rate and shock index) in adults hospitalised for community-acquired pneumonia. *BMC Infectious Diseases* 2014, 14: 39.
61. Raman A, Swinburre AJ, Fedullo AJ. Pneumococcal adherence to the buccal epithelial cells of cigarette smokers. *Chest* 1983; 83(1): 23-7.
62. Cecere LM, Williams EC, Sun H. Smoking cessation and the risk of hospitalization for pneumonia. *Respir Med* 2012; 106(7): 1055-62.
63. illi A, zdemir T, ğş C, Kara A. Ciddi toplum kökenli pnömonide etiyoloji ve prognostik faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Derg* 2001; 49(3): 312-6.
64. Lode H, File TM Jr, Mandell L, Ball P, Pypstra R, Thomas M; 185 Gemifloxacin Study Group. Oral gemifloxacin versus sequential therapy with intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime with or without a macrolide in the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: A randomized, open-label, multicenter study of clinical efficacy and tolerability. *Clin Ther* 2002; 24: 1915-36.
65. Shindo Y, Sato S, Maruyama E. Comparison of severity scoring systems A-DROP and CURB-65 for community acquired pneumonia *Respirology* 2008; 13: 731–5.
66. Dambaugh LA. A review of influenza: implications for the geriatric population. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2012; 24(4): 573-80.
67. Influenza and pneumococcal vaccination coverage among persons aged 65 years United States, 2004-2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2006; 55(39): 1065-8.
68. Alicino C, Barberis I, Orsi A, Durando P. Pneumococcal vaccination strategies in adult population: perspectives with the pneumococcal 13 - Valent polysaccharide conjugate vaccine. *Minerva Med* 2014; 105(1): 89-97.
69. Johnstone J, Marrie TJ, Eurich DT, Majumdar SR. Effect of Pneumococcal Vaccination in Hospitalized Adults With Community-Acquired Pneumonia *Arch Intern Med* 2007; 167: 1938-43.
70. Yoshimoto A, Nakamura H, Fujimura M, Nakao S. Severe Community-acquired Pneumonia in an Intensive Care Unit: Risk Factors for Mortality (*Internal Medicine*); 44: 710–6.
71. Cillniz C, Ewig S, Polverino E. Pulmonary complications of pneumococcal community-acquired pneumonia: incidence, predictors, and outcomes. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(11): 1134-42.

72. Fidan A, Kiral N, Erdem İ, Eren A, Sarac G, Çağlayan B. Toplum kökenli pnömonilerde hastane mortalitesi ve ulusal pnömoni tanı ve tedavi rehberlerine göre değerlendirme. *Toraks Derg* 2005; 6(2): 115-21.
73. España PP, Capelastegui A, Bilbao A. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(12): 3397-405.
74. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Severity in Community-acquired Pneumonia. *Am J Med* 2008; 121: 219-25.
75. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001; 56: 109-14.
76. Park JH, Wee JH, Choi SP, Oh SH. The value of procalcitonin level in community-acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med* 2012; 30(7): 1248-54.
77. Kruger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, Suttorpe N and Welte T on behalf of the CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes *Eur Respir J* 2008; 31: 349–55.
78. Kruger S, Papassotiriou J, Marre R. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community acquired pneumonia - results from the German competence network. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2069–78.
79. Viasus D, Garcia-Vidal C, Simonetti A. Prognostic value of serum albumin levels in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J Infect* 2013; 66(5): 415-23.
80. Çelenk B, Bilge U, Çilli A. TGP’li hastanın serum albumin ve CRP düzeylerinin hastalık ağırlığı ve prognoz ile ilişkisi. 15. Toraks Yıllık Kongresi 2012 Antalya, poster sunu.
81. Ludlam HA, Enoch DA. Doxycycline or moxifloxacin for the management of community-acquired pneumonia in the UK. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008; 32: 101-5.
82. Menon RU, George AP, Menon UK. Etiology and Anti-microbial Sensitivity of Organisms Causing Community Acquired Pneumonia: A Single Hospital Study. *J Family Med Prim Care* 2013; 2(3): 244-9.
83. Metan G, Yıldız O. Aspirasyon Pnömonisinde Tedavinin Düzenlenmesinde Kan Kültürlerine İhtiyacımız Var Mı? *Erciyes Tıp Dergisi* 2010; 32: 241-6.
84. Carbon C, Ariza H, Rabie WJ. Comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in adults with mild-to-moderate community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 724-32.
85. Katz E, Larsen LS, Fogarty CM. Safety and efficacy of sequential i.v. to p.o. moxifloxacin versus conventional combination therapies for the treatment of community-

- acquired pneumonia in patients requiring initial i.v. therapy. *J Emerg Med* 2004; 27: 395-405.
86. Portier H, Brambilla C, Garre M. Moxifloxacin monotherapy compared to amoxicillin-clavulanate plus roxithromycin for nonsevere community-acquired pneumonia in adults with risk factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 367-76.
 87. Erard V, Lamy O, Bochud PY. Full-course oral levofloxacin for treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 82-8.
 88. Caballero J, Rello J. Combination antibiotic therapy for community-acquired pneumonia *Annals of Intensive Care* 2011, 1: 48.
 89. Petitpretz P, Arvis P, Marel M. CAP5 Moxifloxacin Study Group. Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest* 2001; 119: 185-95.
 90. Ishikawa G, Nishimura N, Kitamura A. Impact of blood cultures on the changes of treatment in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Open Respir Med J* 2013; 7: 60-6.
 91. El-Solh AA. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(12): 1650-4.
 92. Kim HI, Kim SW, Chang HH. Mortality of community-acquired pneumonia in Korea: assessed with the pneumonia severity index and the CURB-65 score. *J Korean Med Sci* 2013; 28(9): 1276-82.
 93. Kolsuz M, Üçgün I, Metintaş M, Erginel S, Alataş F, Harmancı E. Hastanede yatarak veya yoğun bakımda tedavi görmesi gereken toplum kökenli pnömonilerde hastanede yatış süresini etkileyen faktörler ve maliyet. *Solunum Hastalıkları Derg* 2001; 12: 1-7.
 94. Menendez R, Ferrando D, Valles JM, Martinez E, Perpina M. Initial risk class and length of hospital stay in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 18: 151-6.
 95. Zervos M, Mandell LA, Vrooman PS. Comparative efficacies and tolerabilities of intravenous azithromycin plus ceftriaxone and intravenous levofloxacin with step-down oral therapy for hospitalized patients with moderate to severe community acquired pneumonia. *Treat Respir Med* 2004; 3: 329-36.
 96. Suter-Widmer I, Christ-Crain M, Zimmerli W; Predictors for length of hospital stay in patients with community-acquired Pneumonia: Results from a Swiss Multicenter study; *BMC Pulmonary Medicine* 2012, 12: 21.
 97. Querol-Ribelles J, Tenias J, Querol-Borras J. Levofloxacin versus ceftriaxone plus clarithromycin in the treatment of adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2005; 25: 75-83.
 98. Gülbaran Z. Pnomoni Komplikasyonları, *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 71-2.

99. Wendy IS, Thomas JM. Severe Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care Clin* 2013; 29: 563–601.
100. Renaud B, Labarere J, Coma E. Risk stratification of early admission to the intensive care unit of patients with no major criteria of severe community-acquired pneumonia: development of an international prediction rule. *Crit Care* 2009; 13: R54.
101. Bacakoğlu F. Yoğun Bakım Gerektiren Ağır Toplum Kökenli Pnömoni. *Yoğun Bakım Derg* 2010; 1: 25-30.
102. Karaboğa B, Bilge U, Çilli A Toplumda gelişen pnömonide mortaliteyi öngören kurallar 16. Toraks Yıllık Kongre 2013 Antalya, sözlü sunu.
103. Erdem H, Türkan H, Cilli A. Mortality indicators in community-acquired pneumonia requiring intensive care in Turkey. *International Journal of Infectious Diseases* 2013; 17: 768–72.
104. Blot SI, Rodriguez A, Sole-Violan J. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35: 2509-14.
105. Waterer GW, Rello J. Choosing the right combination therapy in severe community-acquired pneumonia. *Critical Care* 2006, 10: 115) Alvarez-Lerma, F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996; 22: 387-94.
106. Leroy O, Saux P, Bédos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005; 128: 172-83.
107. Mohapatra PR, Gupta M, Janmeja AK. Moxifloxacin Monotherapy in Severe Pneumonia: Do We Really Need It?. *CID* 2008: 47.
108. Kothe H, Bauer T, Marre R. Competence Network for Community-Acquired Pneumonia study group. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J* 2008; 32(1): 139-46.
109. File TM, Segreti J, Dunbar L. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with communityacquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1965–72.
110. Echols RM, Tillotson GS, Song JX. Clinical trial design for mild-to-moderate community-acquired pneumonia--an industry perspective. *Clin Infect Dis* 2008; 47(3): 166-75.
111. Drummond MF, Becker DL, Hux M, et al. An economic evaluation of sequential i.v./po moxifloxacin therapy compared to i.v./po co-amoxiclav with or without clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 124: 526-35.

112. Özlü T, Karahan H, Bülbül Y ve ark. Servise Yatırılarak Tedavi Edilen ve Risk Faktörü Taşıyan Erişkin Toplum Kökenli Pnömoni (TKP) Hastalarında Moksifloksasin Monoterapisi ile Seftriakson+Klaritromisin Kombinasyonunun, Etkinlik ve Güvenilirliğinin Karşılaştırılması *Solunum* 2011; 13(1): 9–13.
113. Ramirez J, Unowsky J, Talbot GH, Zhang H, Townsend L. Sparfloxacin vs clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Therapeutics* 1999; 21: 103-17.
114. Portier H, Brambilla C, Garre M. Moxifloxacin monotherapy compared to amoxicillin clavulanate plus roxithromycin for nonsevere community acquired pneumonia in adults with risk factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24(6): 367–76.
115. Kolsuz M, Üçgün İ, Metintaş M, Hastaneye yatarak veya yoğun bakımda tedavi görmesi gereken toplum kökenli pnömonilerde mortaliteyi etkileyen faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50(2): 229-38.
116. Asadi L, Sligl W, Eurich D, Macrolide-Based Regimens and Mortality in Hospitalized Patients With Community- Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Metaanalysis *CID* 2012; 55: 371-80.
117. Welte T, Petermann W, Schurmann D. MOXIRAPID Study Group. Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1697-705.
118. Fogarty C, Siami G, Kohler R. Multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin versus ceftriaxone sodium and erythromycin followed by clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2004; 38(Suppl 1): 16-23.
119. Frank EI, Liu J, Kinasevitz G. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24(8): 1292-308.
120. Saldías PF, Maturana OR, Román OF, Díaz PO. Long-term survival of immunocompetent patients older than 60 years hospitalized for community acquired pneumonia. *Rev Med Chil* 2013; 141(7): 831-43.
121. Burgess DS, Lewiss JS. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on medical outcomes in community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2000; 22: 872-8.
122. Weiss K, Low DE, Cortes L. Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* in adults. *Can Respir J* 2004; 11: 589-93.

123. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M. Addition of a macrolide to a β -lactam based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389-95.
124. Rodrigo C, Mckeever TM, Woodhead M. Single versus combination antibiotic therapy in adults hospitalised with community acquired pneumonia. *Thorax* 2013; 68(5): 493-5.
125. Ulldemolins M, Roberts JA, Lipman MD, Rello J. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest* 2011; 139: 1210-20.
126. Westley BP, Chan PA. Questions remain regarding mandatory use of macrolides in community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1787.
127. Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P. CAPO authors. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respir Med* 2013; 107(7): 1101-11.
128. Johnstone J, Eurich DT, Majumdar SR. Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87(6): 329-34.
129. Wilson BZ1, Anzueto A, Restrepo MI. Comparison of two guideline-concordant antimicrobial combinations in elderly patients hospitalized with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2012; 40(8): 2310-4.
130. Jardim JR, Rico G, de la Roza C, Obispo E. A comparison of moxifloxacin and amoxicillin in the treatment of community-acquired pneumonia in latin america: results of a multicenter clinical trial. *Archivos de Bronconeumologia* 2003; 39(9): 387-93.
131. Torres A, Muir JF, Corris P, Kubin R. Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal* 2003; 21: 135-43.
132. Hoeffken G, Meyer HP, Winter J, Verhoef L. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respiratory Medicine* 2001; 95: 553-64.
133. Torres A, Garau J, Arvis P. Moxifloxacin Monotherapy Is Effective in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia: The MOTIV Study - A Randomized Clinical Trial *CID* 2008; 46.
134. Doruk S, Tertemiz K, Komuş N, Uçan Es, Kılınç O, Sevinç C. Community acquired pneumonia and direct hospital cost. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2009; 57(1): 48-55.
135. Dresser LD, Niederman MS, Paladino JA. Cost-effectiveness of gatifloxacin vs ceftriaxone with a macrolide for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2001; 119: 1439-48.

136. Menendez, Reyes S, Martinez R. Economic evaluation of adherence to treatment guidelines in nonintensive care pneumonia. *Eur Respir J* 2007; 29: 751–6.
137. Karaboga B, Samur AA, Cilli A. Determinants of Hospital Costs in Community Acquired Pneumonia. ERS 2012 Vienna, thematic poster.
138. Reyes S, Martinez R, Valles JM, Cases E, Menendez R. Determinants of hospital costs in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 31(5): 1061-7.