

GİRİŞ

Pnömoni, alt solunum yollarının doğal savunma mekanizmalarından bir veya birkaçında meydana gelen değişiklik sonucu, akciğer parankiminin infeksiyöz veya noninfeksiyöz mikroorganizmalarla invazyonu ve pulmoner dokunun eksüdatif konsolidasyonudur (1).

Alt solunum yollarının steril kalmasını sağlayan solunum sisteminin kendine özgü bazı savunma sistemleri vardır (2,3). Bu savunma sistemleri :

1. Mukosilyer aktivite
2. Öksürük refleksi
3. Alveol makrofajları, lökosit ve monositlerin sürdürdüğü fagositoz olayı
4. Lizozim ve interferon gibi etkenler
5. Lokal ve humoral antikorlar

Bu savunma mekanizmaları değişik etkenlerle görev dışı kalırsa mikroorganizmalar alt solunum yollarına ulaşarak pnömonilere neden olurlar (2,3). Savunma mekanizmalarının bozulduğu durumlar:

1. Solunum yollarını tutan viral enfeksiyonlar (influenza, kızamık), tahriş edici gaz ve buharlar mukosilyer aktiviteyi bozarak bakteriyel pnömonilere zemin hazırlar. Bronşektazi, kistik fibrozis, bronş stenozları da aynı yoldan hava yolu epitelini bozarak pnömoniye neden olurlar.
2. Alkol, narkoz, koma, santral sinir sistemini depresyona uğratan ilaçlar, yutma güçlükleri orofarenks sekresyonlarının aspirasyonunu kolaylaştırarak pnömoniye yol açarlar.

3. Yaşlılık ve çocukluk, immün bozukluklar, kronik hastalıklar (konjestif kalb yetmezliği, kronik renal yetmezlik, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, karaciğer sirozu), immünoşüpresif ilaçlar, ameliyatlara vücut direncini kırarak ve fagositozun etkinliğini azaltarak pnömoniye sebep olurlar.

İnsidans

Gelişmekte olan ülkelerde pnömoni insidansı, gelişmiş ülkelere göre on kat daha fazladır. Hastanın yaşı, beslenme durumu ve altta yatan hastalıklar, enfeksiyona neden olan ajanı ve buna bağlı olarak morbidite ve mortaliteyi büyük oranda etkilemektedir (4,5).

Pnömoni İngiltere ve Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) ölüm nedenleri arasında 6. sırayı; enfeksiyonlara bağlı ölümler arasında ise 1. sırayı almaktadır (2). ABD' de yılda 5.6 milyon kişide toplum kökenli pnömoni (TKP) oluştuğu ve bunların 1.1 milyonunun hastanede tedavi gerektirdiği tahmin edilmektedir. Ayaktan tedavi edilen hastalarda mortalite %1-5 iken, hastanede tedavi edilen olgularda ortalama mortalite %12' ye, özellikle yoğun bakım desteği gerektiren hastalarda ise %40' a ulaşmaktadır (6). Yıllık insidans %0.5-1.1 olarak bildirilmektedir. Yaşla birlikte insidans artmaktadır. Finlandiya' da her 1000 kişide yıllık insidans, 16-59 yaş grubunda 6, 60-74 yaş grubunda 20, 75 ve üstü yaş grubunda ise 34 olarak bildirilmiştir (7).

Pediyatrik yaş grubunda ayaktan tedavi edilen hastaların % 23'ü pnömoni tanısı almaktadır. Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda ise pnömoniler ilk yaşta % 33-50, tüm pediyatrik yaş grubunda % 29-38 oranında tespit edilmektedir (8,9).

Sınıflama

Pnömoniler; etyoloji, klinik seyir, anatomik özellikler, oluştukları yere ve immün duruma göre başlıca dört grupta sınıflandırılır (2,10):

1. Anatomik (radyolojik) bulgularına göre;
 - a. Lober pnömoni
 - b. Lobüler pnömoni
 - c. İnterstisyel pnömoni
2. Klinik seyre göre;
 - a. Tipik (bakteriyel) pnömoniler
 - b. Atipik pnömoniler
3. Etyolojiye göre;
 - a. Bakteriyel
 - b. Viral
 - c. Fungal
 - d. Paraziter
4. Pnömonin oluştuğu yere ve hastanın immün durumuna göre;
 - a. Toplum kökenli pnömoniler (TKP)
 - b. Hastane kökenli pnömoniler
 - c. Bağışıklığı baskılanmış hastaların pnömonileri

Toplum Kökenli Pnömoni (TKP)

Toplum kökenli pnömoni terimi, hastane dışındaki hastalarda veya semptomların başlamasından önce en az 14 gündür bakım merkezlerinde kalan kişilerde, akut infeksiyonun varlığına işaret eden en az bir semptomun olduğu ve pnömoniyle uyumlu olarak akciğer grafisinde akut infiltratın veya akciğer oskültasyonu bulgularının saptandığı akut pulmoner parankim infeksiyonunu tanımlamak amacıyla kullanılır (11).

ABD'de yılda iki-üç milyon TKP olgusu görülmekte, 500.000 hastaneye yatış görülmekte ve TKP'ye bağlı yaklaşık 45.000 ölüm izlenmektedir. Hastaneye yatış gerektiren TKP olgusu insidansının 100.000'de 258 kişi, 65 yaş ve üstü popülasyonda ise 100.000'de 962 kişi olduğu tahmin edilmektedir (12). Ülkemizde bugüne kadar ulusal sağlık politikası içinde TKP'ye ilişkin tanı, tedavi, izlem ve korunma gibi konularda standart bir program uygulanmadığı gibi, sağlıklı epidemiyolojik veriler de bulunmamaktadır (13).

Gelişmiş bazı ülkelere ait epidemiyolojik veriler aşağıda özetlenmiştir (Tablo 1) (14,15):

Tablo 1. TKP' de epidemiyolojik veriler		
Ülkeler	İnsidans	Hastaneye yatış oranı (%)
ABD	2.8/1000	15
İngiltere	5/ 1000	42
Finlandiya	9/ 1000	13
İspanya	2.6/1000	50

TKP, en sık 55-70 yaşları arasında görülmektedir. Pnömoni insidansı kış ortası ve erken ilkbahar mevsimlerinde zirve yapmakla birlikte, hastalık tüm yıl boyunca gözlenmektedir. TKP'li hastalarda yaş arttıkça (>60), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği ve kronik karaciğer hastalığı gibi pnömoniye eşlik eden hastalıkların varlığında hem hastalığa yakalanma sıklığı hem de hastalığın ağırlık derecesi ve mortalite hızları artmaktadır (13).

Mortalite hızı evde tedavi görenlerde % 1'den az iken, hastaneye yatış kararı verilen hastalarda %30'a kadar (ortalama %14) yükselebilmektedir (16-18). Toplam 33148 TKP'li hastayı kapsayan bir meta-analizde genel mortalite %5, hastanede tedavi görenlerde %13 ve yaşlılarda %17 olarak bildirilmiştir. Bakteriyemi saptanan olgularda bu oran %19, bakımevlerinde

kalanlarda %30 ve yoğun bakım ünitelerine yatarak tedavi gören ciddi pnömonili hastalarda ise %36 olarak bulunmuştur (16). ABD'de TKP nedeniyle hastaneye yatırılan bir olgunun ortalama maliyeti 7500 dolar iken, ayaktan izlenen hastaların maliyeti bunun yirmide birinden daha azdır (18).

Patogenez

Potansiyel patojenler, infekte damlacıkların solunması, kontamine orofaringeal sekresyonların aspirasyonu, nadiren de hematojen yol veya komşu bir organdan yayılımla solunum yollarına ulaşabilir. En sık orafarengal sekresyonların aspirasyonu ile ortaya çıkar (19,20).

Potansiyel patojenlerin aspirasyonla alt solunum yollarına ulaşmasında ilk basamak, solunum yollarının potansiyel patojen ile kolonizasyonudur. Kolonizasyon ve bunu takip eden infeksiyon sürecinde bakterinin önce solunum yolu epiteline tutunması ve sıkı olarak yapışması (adezyon), sonra da tutunduğu bölgedeki doğal veya özgül savunma elemanlarından kurtulması gereklidir. Bütün bu basamakların gerçekleşmesi, mikroorganizmanın uygun virülans faktörlerini taşıması ile mümkündür. Solunum sistemi patojenlerinin çoğu, konak savunmasını bozacak ve kolonizasyonu kolaylaştıracak adezyon molekülleri, pilus, ekzotoksinler ve salgısal IgA'yı parçalayan proteazlar taşımaktadır. Bunun yanı sıra konağın bağışıklık yanıtlarında veya mekanik defans faktörlerinde bulunan bir defekt, mikroorganizmanın kolonizasyonunu ve akciğerlere ulaşmasını kolaylaştırmaktadır (3).

Teorik olarak, çapı 2 mikrometre'den küçük partiküller ve bunların içerdiği mikroorganizmalar terminal hava yolları ve alveollere ulaşabilirler. Burada her biri etkin birer opsonin olan sürfaktan proteinleri, fibronektin, kompleman komponentleri ve IgG'nin de yardımıyla alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilerek ortadan kaldırılır. Ayrıca alveol sıvısı içindeki doğrudan mikrobisidal etki gösteren lizozim, serbest yağ asitleri, defensinler,

katyonik peptidler ve demir bağlayan proteinler de gaz değişim yüzeylerine ulaşan mikroorganizmaların temizlenmesine katkıda bulunurlar. Alveoler makrofajlar günlük hayatta karşılaşılan mikroorganizmaların çoğunu öldürebilme kapasitesindedir. Ancak mikroorganizma sayısı alveoler makrofajların kapasitesini aşacak kadar çoksa ya da mikroorganizma başedilemeyecek kadar virülan ise (örneğin *P. aeruginosa*), makrofajlar ve hasarlanan epitel hücrelerinden salınan IL-8 ve proinflamatuvar sitokinlerin, nötrofillerin ve monositlerin akciğerlere gelmesini sağlar. Böylelikle, mikroorganizma ürünlerinin de katkısıyla, yerel yangı reaksiyonu ve bunun boyutuna göre hastalık bulguları gelişir (3).

Akut pnömonide akciğer dokusunda yangı gelişimi ile kapiller konjesyon, yangı hücrelerinin infiltrasyonu, alveollere fibrinöz eksüda doluşu, doku hasarı ile karakterize olan pnömoni histopatolojisi ortaya çıkmış olur. Yangı sırasında makrofajlardan salınan TNF- α ile makrofajlar, nötrofiller ve aktive T lenfositlerinden salınan Fas L, Fas reseptörü aracılığıyla apoptozu tetiklemekte ve bu reseptörleri taşıyan hücrelerin ölümüne neden olmaktadır. Yine yangı sırasında oluşan reaktif oksijen ve nitrojen ara ürünleri de apoptozu uyarmaktadır. Dolayısıyla, akciğer infeksiyonu seyrinde yangının ve sitokin düzeylerinin aşırı olması halinde apoptoz aracılıklı hücre ölümü de akciğer dokusundaki hasarı artırmaktadır (19).

Özellikle pnömokoksik pnömonide yukarıda sayılan yangı gelişim basamakları ile ilgili olarak akciğerlerde dört hastalık evresi görölmektedir (3):

- a. Konjesyon: İlk 12-24 saatte görölen vazodilatasyon ve ödeme bağlıdır.
- b. Kırmızı hepatizasyon: Konjesyona bağlı kırmızılığın yanı sıra, alveol içine sızan fibrinöz eksüda ve hücre infiltrasyonu nedeniyle akciğer sertleşmiş olup karaciğeri hatırlatmaktadır.

- c. Gri hepatizasyon: 3-4. günlerdeki fibrin ve artmış lökositlere bağlı görünümdür.
- d. Rezolüsyon: Makrofajların ölü hücreler ve fibrinden oluşan debrisini temizleme evresidir.

Etyoloji

Tüm tanışal olanakların kullanılmasına karşılık TKP'de ancak %50 civarındaki olguda etken saptanabilmekte ve olguların %2-5'inde de iki veya daha fazla patojen elde edilmiştir (21). Eski yıllarda akut TKP'lerin %50-90'ından *S. pneumoniae* sorumlu tutulurken (22), son yıllarda yayınlanan raporlarda bu oran %16-60 arasında bildirmiştir (21,23-26).

TKP olgularının %3-15'inde etiyolojik ajan *H.influenzae*'dir (22,26-28). Özellikle KOAH'lı hastalarda gelişen TKP olgularında bu etken sık olarak saptanır.

M.pneumoniae ve *C.pneumoniae* sırasıyla %0-30 ve %2-3 olarak bildirilmektedir (28,29). Laboratuvar olanaklarının artması ile bu etkenlerin saptanması sıklığı arasında sıkı bir ilişki vardır. *S.aureus* TKP'den %2-5 oranında sorumlu bulunmaktadır (24). Özellikle yaşlı hastalarda ve influenza infeksiyonunu takiben gelişen TKP olgularında *S.aureus* sık olarak saptanır.

Pnömoninin şiddeti ile etken ajanların spektrumu arasında belirgin bir ilişki gözlenmektedir. Pnömokokların her durumda ön sırada yer almasına karşılık, şiddetli klinik tablo gösteren TKP olgularında *S.aureus*, *Legionella* ve *Gram-negatif bakteri* izolasyonu artmaktadır. Altmış beş yaşın altında, eşlik eden hastalığı bulunmayan kişilerde pnömokoklar yanında *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* gibi atipik patojenler ön planda bulunurken, 65 yaşın üzerinde ve eşlik eden hastalığı bulunanlarda gelişen TKP olgularında *Gram-negatif bakteri*, *S.aureus* ve *penisiline dirençli pnömokok* saptama olasılığı

artmaktadır (13,30-35). Yaşlılarda *Mycoplasma* ve *Legionella* infeksiyonlarının sıklığı azalmaktadır.

Klinik Yaklaşım

Toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyonu kliniği ile karşılaşılan bir hastada fizik muayene ve radyolojik bulgular ile pnömoni düşünüldüğünde, öncelikle pnömoniyi taklit eden infeksiyon dışı bir patolojinin var olup olmadığı gözden geçirilmelidir. Hasta ile ilk temas sırasında parapnömonik sıvı birikimi, akciğer absesi, pnömotoraks ve atelektazi gibi komplikasyonların varlığı da araştırılmalıdır (13).

Öncelikle detaylı bir hikaye ile altta yatan bir hastalığı bulunan veya metotreksat, amiodaron gibi klinik ve radyolojik olarak akciğer bulguları oluşturabilecek ilaçları kullanan hastalar tespit edilmelidir. Akciğer ödemi, akciğer embolisi, interstisyel fibrozis, atelektazi, malign hastalıklara (akciğer kanseri, lösemi, lenfoma gibi) ait infiltrasyonlar özellikle radyolojik olarak pnömoniyi taklit edebilirler. Bunların bir kısmında ateş, öksürük, bazen balgam ve pnömoniye benzer fizik muayene bulguları vardır (36,37).

Pnömonileri klinik yönden tipik (bakteriyel hastalık tablosu) ve atipik (virüs infeksiyonuna benzer tablo) olarak iki grupta incelenmesi, özellikle ampirik tedavi için kolaylık sağlamaktadır (Tablo 2,3) (10,24,38). *S.pneumoniae* başta olmak üzere *H.influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve diğer tipik bakteriyel etkenlerin neden olduğu pnömonilerde akut başlangıçlı olarak ateş, titreme, terleme, öksürük, pürülan balgam ve plevral tipte göğüs ağrısı bulunur.

Tablo 2. Tipik pnömonide klinik özellikler ve etkenler		
Klinik tablo	Ek hastalık	Etkenler
Titreme, ateş (akut)	Yaş < 60, ek hastalık yok	<i>S.pneumoniae</i>
Prodüktif öksürük	KOAH	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> <i>M.catarrhalis</i>
Plevra tutulumu	Alkolizm	<i>S.pneumoniae</i> <i>K.pneumoniae</i> <i>S.aureus</i>
Lober, bronkopnömonik infiltrat	Bakımevinde oluşan pnömoni	<i>S.pneumoniae</i> <i>S.aureus</i> <i>H.influenzae</i> <i>Aerop Gram (-)</i> <i>basil</i>
Lökositöz	Aspirasyon	<i>Polimikrobik</i> <i>oral flora</i> <i>Aerop Gram (-)</i> <i>basil</i>

Mycoplasma, Chlamydia, Legionella, İnfluenza A gibi atipik etkenlere bağlı pnömoniler ise, halsizlik, kırgınlık, kas ağrıları gibi prodromal belirtileri takiben subakut bir başlangıç gösterirler. Hastalar genellikle daha genç yaştadır. Çoğunlukla hekime başvuran hastanın yakınmalarının birkaç gündür sürdüğü öyküsü alınır. Ateş, ürpermeyle birlikte ve pnömokoksik pnömonideki gibi titremeye yükselmez. Öksürük genellikle kurudur. Bazen

hırıltılı bir solunumla birlikte astmatik muayene bulguları saptanır. Yan ağrısı nadirdir. Bazen bu etkenler tipik bakteriyel hastalık tablosunu taklit edebilir. Bu duruma daha çok *Legionella* pnömonisinde rastlanır (Tablo 3) (24,40).

Tablo 3. Atipik pnömonide klinik özellikler ve olası etkenler	
Klinik tablo	Olası etkenler
Subakut, prodromal belirtiler	<i>M. pneumonia</i>
Kuru öksürük	<i>C. pneumoniae</i>
Non-lober/ yamalı infiltratlar Akciğer dışı semptomlar	<i>L. pneumoniae</i> <i>C. psittaci</i> <i>C. burnetti</i> <i>Influenza virüsü</i> <i>Adenovirüs</i> <i>Respiratuar sinsisyal virüs</i>

Yaşlılık, sigara kullanımı, kronik kardiyak, pulmoner ve renal hastalığın varlığı durumunda pnömoni riski yükseldiği gibi etkenlerde de farklılık oluşur (24,39). Altmış beş yaşın üzerindeki hastalarda ateş, öksürük ve pürülan balgam olmadan sadece konfüzyon, bilinç bulanıklığı, takipne, hipotermi ya da derin bir halsizlik şeklinde bulgularla radyolojik olarak pnömoni saptanabilir (Tablo 4) (40,41).

Tablo 4. Yaşlıların pnömonisinde semptom ve bulgular	
Semptomlar	Bulgular
Konfüzyon	Hipotansiyon
Depresyon	Ateş yokluğu
İştahsızlık	Dehidratasyon
Debilizan durum	Taşıpne
Altta yatan hastalıkta alevlenme	Taşikardi
Bulantı, kusma	Deliryum

Fizik muayene bulguları

Pnömonide fizik muayene bulguları, radyolojik tutulum tipine göre farklılıklar gösterebilir. Bronkopnömonik tutulumlarda (*H.influenzae*, *S.aureus* gibi) inspiryum sonu ince raller yanında bronşiyal kökenli inspiratuar veya ekspiratuar orta raller duyulabilir. Konsolidasyon bulguları olan perküsyonda matite ve vokal fremitus artışı daha geri plandadır. Pnömoniler sırasında hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak bazen ekspiryum uzunluğu, sibilan veya sonor ronküs gibi kesintisiz ek sesler duyulabilir (16).

Radyolojik Tanı

Semptom ve fizik muayene bulguları ile pnömoni düşünülen hastada pnömoni tanısı için standart postero-anterior akciğer grafisi çekilmelidir. Radyolojik ölçütler ayrıca pnömoninin şiddetini belirlemede kullanılırlar (multilober tutulum, apse gibi) (39). Radyolojik görünümünden hareketle kesin etyolojik tanıya varmak mümkün değildir (42), ancak tüberküloz gibi belirli etyolojilerin tanısında yararlı olur.

Lober tutulum, bronkopnömoni, yamalı infiltrasyon, interstisyel tutulum şeklinde tanımlanan radyolojik görünüm tiplerinin etyoloji ile ilişkisi spesifik değildir. Akciğer grafisindeki görüntüye bakarak pnömoninin etyolojisi hakkında karar vermek yanıltıcı olabilir. Örneğin erişkinlerde genellikle lobar ve segmenter görüntü veren pnömokoksik pnömoni , çocuk ve yaşlılarda bronkopnömonik infiltrasyona neden olabilir (43).

Laboratuvar Tanı

Rutin laboratuvar incelemeleri

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

Siyanoz, ciddi dispne, bilinç bulanıklığı ve altta yatan KOAH gibi kronik kardiyopulmoner hastalığı olan hastalarda kan gazı ölçümü yapılabilir (13).

Bakteriyel pnömonilerin seyri sırasında lökosit sayısı genellikle 12-15000/mm³ün üzerinde ve periferik yaymada sola kayma saptanır. Viral pnömonilerde lökosit sayısı normaldir veya lökopeni saptanır. Atipik pnömonilerde genellikle orta derecede lökositoz var iken normal lökosit değerleri, lökopeni veya çok yüksek lökosit sayıları da saptanabilir. Sedimentasyon hızı akut pnömonilerin seyri sırasında genellikle artmıştır. İdrar incelemesinde hematüri, piyüri ve proteinüri belirlenebilir. Fakat bu bulgular nonspesifiktir (13).

Etiyolojik Tanı

Her türlü tanı olanağına rağmen TKP olgularının yaklaşık %20-70'inde etken mikroorganizma saptanabilmektedir (44,45). Hastalardan alınan balgamın % 75 oranında nazofaringeal flora ile kontamine olduğu bilinmektedir. TKP'li hastaların yaklaşık 1/3'ü balgam çıkarmaz. Önceden antibiyotik kullanımı da etiyolojik tanıyı olumsuz etkileyebilir (13).

Gram boyaması

Elde edilen taze balgamın pürülan görünümlü bölümünden ince bir şekilde hazırlanan yayma preparatın Gram boyama ile mikroskopik incelenmesi pratikte değerli bilgiler verir. Mikroskopun küçük büyütme alanında (x10) polimorf nüveli lökosit (PNL) sayısının >25, epitel hücre sayısının <10 sayılması alınan örneğin alt solunum yollarına ait ve kaliteli olduğunu gösterir. Gram boyamada baskın olarak gözlenen bakterinin etiyolojiden sorumlu olduğu düşünülerek, tedavi planı bu muhtemel etkene göre yapılır. Yayma preparatta bol PNL görülmesine karşılık etken görülmemesi atipik etiyolojiyi akla getirmelidir (46,47).

Kültür incelemesi

Nazofaringeal kontaminasyon nedeniyle, pozitif balgam kültürü sonuçlarının Gram boyama ile uygunluk göstermesi halinde güvenirliliği artar. Pnömonokok pnömonide balgam kültürü pozitifliği %50 civarındadır. *S.aureus*, *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas* türü gibi bakteriler, hastanede uzun süre antibiyotik kullanmış kişilerde ya da yaşlılarda veya balgam örneğinin kültür ortamına ekiminde gecikildiği durumlarda gerçek pnömoni etkeni olmadıkları halde üreyebilirler. Bu durum, yanlış ve pahalı antibiyotik kullanımına neden olabilir (13).

Kan kültürleri hastaneye yatırılmış hastalarda önerilen kolay, güvenilir ve görece ucuz bir tanı aracıdır. TKP'lerde etkene göre değişmekle birlikte %30'a varan oranlarda (ortalama %11) pozitif bulunmaktadır (13,46,47,49). 30 dakika ara ile iki ayrı koldan 2 kan kültürü alınmalıdır.

Serolojik testler ve antijen tayini

Mycoplasma, *Legionella*, *Chlamydia* ve virüs gibi atipik etkenlere yönelik serolojik incelemelerin TKP'lerin başlangıç tedavisinin düzenlenmesinde yararı yoktur. Ancak atipik olasılığı yüksek ciddi pnömoni olgularında ön tanıyı desteklemek amacı ile akut ve konvelesan dönemde serolojik inceleme yapılabilir. Reinfeksiyonlarda IgM titresinin artmaması nedeniyle akut infeksiyon döneminde ilk serumda IgM antikor titresinin tanı değeri belirsiz olabilir (50). Erken ve iyileşme döneminde alınan serum örneklerinde dört kat titre artışının veya serokonversiyonun gösterilmesi retrospektif tanıda değerlidir. Antikorların geç dönemde oluşması nedeniyle serolojik testlerin erken tanıda yararı sınırlıdır (50,51).

Pnömonokoklar için balgam ve idrarda antijen tayini, balgam kültürü ve Gram boyama ile yapılan incelemenin yerini tutamaz. *Legionella* infeksiyonlarının tanısında idrarda radyoimmunoassay tekniği ile

L.pneumophila tip-1'e ait antijenler saptanabilir (52). Bu etken *Legionella* infeksiyonlarının %70-90'ından sorumludur.

İnvazif incelemeler

Bronkoskopi ve perkütan transtorasik ince iğne aspirasyonu gibi invazif incelemeler ancak yaşamı tehdit eden ciddi ve progresyon gösteren TKP'de, infeksiyon dışı etiyoloji düşünülen refrakter pnömoni olgularında ve bağışıklığı baskılanmış olan olgularda kullanılmalıdır. Bronkoskopi sırasında korunmuş fırçalı kataterlerin kullanımı bakteriyolojik tanı şansını artırır (13).

Klinik Yaklaşım ve Tedavi

Toplum kökenli pnömonilerde tüm tanısal olanaklara rağmen olguların en az yarısında etken saptanamaz (45). Semptom, fizik muayene ve akciğer grafi bulgularına dayanarak etiyolojik tanıya ulaşabilmek de çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Pnömonili bir hastaya tedavi başlanmasında 8 saati aşan gecikmelerde prognoz kötüleşmektedir. Bu nedenle tedaviye zaman kaybetmeden başlanmalıdır. Uzlaşma raporlarında öncelikle pnömoni tanısı kanıtlandıktan ve pnömoniyi taklit eden başka patolojiler ekarte edildikten sonra hastanın yaşı, altta yatan hastalığın ve komplikasyonlarının varlığının araştırılması, daha sonra hastalığın şiddetinin belirlenerek ampirik tedavi yaklaşımı uygulanması önerilmektedir,

Tedavi nerede yapılmalı ?

Pnömoni tanısı kesin ise , tedavinin ayaktan mı yoksa hastanede yatırılarak mı yapılacağına karar vermek gerekir. Son yıllarda yayımlanan tanı ve tedavi rehberlerinde bazı ölçütler esas alınarak başlangıçta önerilen ampirik tedavi yaklaşımına göre olgular 4 gruba ayrılmıştır (Tablo 5) (13,15,32,33,39,53,54).

Tablo 5. Hastaneye sevk ve yatış kararında etkili olan risk ve ağırlık faktörleri			
Risk faktörleri	Ağırlık faktörleri		
	FİZİK MUAYENE	LABORATUVAR	
<ul style="list-style-type: none"> • 60 yaş ve üzeri • Eşlik eden hastalık <ul style="list-style-type: none"> 1. KOAH <ul style="list-style-type: none"> c. Bronşektazi d. Kistik fibrozis e. Diabetes mellitus f. Böbrek hastalığı g. Konjestif kalp yetmezliği 7. Karaciğer hastalığı 8. Malignite 9. Serebrovasküler hastalık • Bir yıl içinde pnömoni tanısı ile yatış • Aspirasyon şüphesi • Splenektomi • Alkolizm • Malnütrisyon • Bakımevinde yaşamak • Sosyal durum bozukluğu 	1. Bilinç değişikliği	BK < 4000	
			BK > 30000
		2. Ateş <35 veya >40 (oral)	PaO ₂ < 60 mmHg
			PaCO ₂ > 50 mmHg
			SaO ₂ < %92
		3. Kan basıncı (sistolik <90 mmHg, diyastolik <60 mmHg)	pH < 7.35
			BUN > 30 mg/dl
			Na < 130 mEq/L
		4. Solunum sayısı >30/dk	Akciğer filminde multilober tutulum, kavite, plevral efüzyon, hızlı progresyon
		5. Siyanoz	Sepsis veya organ disfonksiyonu

Grup I

Bu gruptaki hastalar 60 yaşın altında ve eşlik eden hastalığı bulunmayan , hastaneye sevk ölçütlerini taşımayan TKP olgularıdır. Bu hastalarda saptanan başlıca etkenler; solunum yolu virüsleri, *S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *Legionella* olabilir. Birden fazla etken aynı anda veya ardışık şekilde pnömoniden sorumlu olabilir (56). Mortalitenin %1-5 olduğu bu gruptaki olguların % 50-90'ında etken mikroorganizma elde edilemez (16,17).

Grup II

Yaşı 60'ın üzerinde olan ve/veya eşlik eden hastalığı bulunduğu için hastaneye sevk edilen fakat hastaneye yatış ölçütlerine (ağırlık faktörlerinden en az birine) sahip olmayan hastalar ayaktan tedavi edilebilir. Bu grupta mortalite oranı %5 olmasına karşılık, ayaktan tedavi başlanan hastaların yaklaşık % 20'si daha sonraki günlerde hastaneye yatmak zorunda kalmaktadır (17).

Grup III

Ağırlık faktörlerinden en az birine sahip oldukları için hastanede yatırılarak tedavi edilmesi gereken bu gruptaki hastalara vakit geçirmeden parenteral yolla antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Bu gruptaki hastalar risk faktörlerinin olup olmamasına göre iki alt gruba ayrılmaktadır.

Grup IIIa: Ek hastalığı olmayan, *penisiline dirençli pnömokok ve Gram-negatif aerop enterik çomaklar* açısından risk faktörlerini taşımayan genç hastalardır. Bu olgularda sorumlu ajanlar *S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, mikst infeksiyon (tipik+atipik bakteri), *H.influenzae*, *Legionella* türleri ve virüslerdir.

Grup IIIb: Hastaneye yatırılması gereken, ek hastalığı ya da *penisiline dirençli pnömokok ve Gram-negatif aerob enterik çomaklar* açısından risk faktörlerini taşıyan veya 60 yaşın üzerinde olan hastalardır. Bu grup hastalarda saptanan sorumlu patojenler *S.pneumoniae* (penisiline dirençli suşlar dahil) ve *H.influenzae* başta olmak üzere, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, mikst infeksiyon, *aerop Gram-negatif çomaklar*, *anaeroblar*, *virüsler* ve *L.pneumophila*'dır. Bu grupta miks infeksiyon oranları %10-40 arasında bildirilmiştir (16,55,56,57,58)

Grup IV

Bu gruptaki hastalar, Tablo 6' deki ölçütlere göre yoğun bakım birimine yatırılması gereken ciddi pnömoni olgularıdır. Mortalite oranı %50'ye ulaşabilir. Bu nedenle gruba giren hastaların hızla belirlenmesi ve kısa sürede tedaviye başlanması gerekir. Sorumlu patojenler *S.pneumoniae* (penisiline dirençli pnömokoklar dahil), ve *L.pneumophila* başta olmak üzere, *aerop Gram-negatif çomaklar*, *S.aureus*, *M.pneumoniae* ve *solunum yolu virüsleridir* (11).

Tablo 6. Yoğun bakım ünitesine yatırılma ölçütleri

<ul style="list-style-type: none">• Mekanik ventilasyon gereksinimi*• Şok tablosu (TA < 90/60 mmHg)*• 4 saatten fazla vazopresör gereksinimi*• İdrar miktarının < 20 ml/saat veya 80 ml/4 saat olması veya diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği*• Solunum sayısı > 30/dakika**• Ağır solunum yetmezliği (PaO₂/FIO₂ < 250 mmHg**)• Akciğer grafisinde: Bilateral veya multilober tutulum, opasitede 48 saat içinde > % 50 artış**
* Majör ölçütlerden biri yeterlidir
** Minör ölçütlerden en az ikisinin birlikte olması koşulu aranmalıdır

D-Dimer

Plazma D-dimerleri endojen fibrinolitik sistemin fibrini yıkması ile oluşur. Fibrinojen ve fibrinden türeyen fibrin degradasyon ürünlerinin tersine D-dimerler spesifik çapraz bağlı fibrin türevleridir (59). Koagülasyon aktivitesini günümüzde en iyi gösteren laboratuvar belirteçidir (60).

Plazma fibrinojeninin %2-3'ü plazmada fibrine yıkıldığından sağlıklı bireylerde küçük miktarlarda plazmada tespit edilebilir. Yarı ömrü yaklaşık 8 saattir. Plazmadan temizlenmesi retiküloendotelial sistem ve üriner sistem yoluyla olur. D- dimer seviyeleri fibrinin oluştuğu ve plazmin tarafından yıkıldığı her durumda artar (61).

Plazma D-dimer seviyeleri protrombotik durumun göstergesi olmanın yanında aynı zamanda tromboembolik riskin göstergesi olabilir (61). Venöz tromboembolide D-dimer seviyelerinin kontrollere göre yaklaşık 8 kat arttığı gösterilmiştir. Trombozun yaygınlığı ile plazma D-dimer tepe seviyeleri uyumlu olduğu saptanmıştır (62). Fraser ve ark. direkt trombüs MRI görüntülemesi ile; D-dimer seviyelerinin pıhtının volümü ve yüzey alanı ile korelasyon gösterdiğini ispatlamışlardır (63). Yine, Hayashi ve ark. da sol atrial trombüs varlığında artmış D-dimer seviyelerinin trombüs hacmi ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (64).

D-dimerin serum düzeyi 5 yöntem ile ölçülebilmektedir (65):

a. SimpliRED (kan aglutinasyon testi):

Partiküler yapıdaki antijenin özgül antikor ile birleşmesi sonucu oluşan reaksiyona "aglutinasyon reaksiyonu" denir.

Aglütinasyon reaksiyonunda rol oynayan antijenler, bakteri hücresi, eritrosit gibi partiküler özelliktedir. Bazı antijenler taze veya formalin ile işlem görmüş eritrosit yüzeyine direkt olarak bağlanabilmektedir.

Sıvı ortamda karıştırılan partiküler yapıdaki antijen ile özgül antikorun (aglutinan antikor) homojen görünümü zamanla çıplak gözle görülebilen kümeleşme haline dönüşür.

Partiküler antijen olarak eritrositin kullanıldığı aglutinasyon testlerine hemaglutinasyon testleri denir.

Aglütinasyonun meydana gelmesi için bazı şartlar gerekir:

- Ortamda elektrolitler olmalıdır. Bu nedenle aglütinasyon testleri serum fizyolojikle yapılır.
- pH'ın nötral veya nötrale yakın olması gerekir.
- Isının önemi vardır; aglütinasyon optimal ısı derecesinde yapılmalıdır.
- İyi bir aglütinasyon elde etmek için antijenin tuzlu suda iyi süspanse olması gerekir.

SimpliRED testinin pulmoner emboli için sensitivitesi % 84.8 ve spesifitesi % 68.4 olarak bulunmuştur (66).

b. ELISA:

ELISA yöntemi, özgül antijen-antikor bağlanmasının antikorlara alkalin fosfataz veya horseradish peroksidaz gibi bir enzim bağlanması ve bu enzim substratının renkli ürünlere dönüştürülmesi suretiyle gösterilmesi esasına dayalı immünokimyasal ölçüm tekniğidir. ELISA yönteminde özgül antikor kullanılarak örnekteki antijenin miktarını, özgül antijen kullanarak örnekteki antikorun miktarını ölçebiliriz.

Pulmoner emboli için sensitivitesi % 97 (67), fakat spesifitesi % 8 gibi düşük bir oranda saptanmıştır (68).

c. Latex aglutinasyon:

Aglütinasyon testleri için, bazı çözünür antijenler inert yapıdaki lateks gibi partiküler hale getirilmiş taşıyıcı maddeler üzerine bağlanırlar.

Pulmoner emboli için sensitivitesi % 70 ve spesifitesi % 76 gibi düşük oranda bulunmuştur (67).

d. İmmünolojik yöntemler:

İmmünofiltrasyon ve latex destekli immünolojik yöntemi kapsamaktadır. Bu yeni yöntemlerin pulmoner emboli için sensitivitesi % 97-99 olarak saptanmış (68).

e. Türbidimetrik yöntem:

Antijen-antikör bağlanması ile oluşan immün kompleks süspansiyonunu içeren küvete gönderilen monokromatik ışığın hem absorbe edilmesi hem de defleksiyona (sapmaya) uğratılması özelliğinden yararlanılan bir ölçümdür. İmmün kompleks tarafından absorbe edilen ışık miktarı spektrofotometrik olarak ölçülür.

Pulmoner emboli için sensitivitesi > 95 olarak saptanmış (69).

Tanı algoritmalarında D-dimer noninvaziv tanı amacıyla, genellikle V/Q sintigrafisi ve alt ekstremite ultrasonografisi ile birlikte değerlendirilir (70).

Artmış D-dimer seviyeleri ile ilişkili diğer durumlar:

D-dimer seviyeleri sağlıklı bireylerde de çok nadiren artmış bulunabilir (71). Akut koroner sendromlar, periferik damar hastalıkları, derin ven trombozu, pulmoner emboli, akut inme, gebelik, orak hücreli anemide hemolitik krizler, malignite, cerrahi, konjestif kalp yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği gibi fibrinin oluşumu ve yıkılmasını arttıran her durumda D-dimer seviyeleri yükselir (71,72). Yaş artışıyla D-dimer seviyeleri de doğrusal olarak artar. Yaşlılarda azalmış renal klirens, artmış plazma fibrinojeni ve sessiz hastalıkların varlığı bu duruma katkıda bulunur (72,73). Sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada ortalama D-dimer seviyelerinin 71-90 yaş arası

bireylerde en yüksek olduğu gösterilmiştir (73). D-dimer seviyelerinin pekçok patolojik ve hatta fizyolojik durumda yüksek tespit edilmesi bu tetkikin tromboembolik hadiselerin saptanmasındaki pozitif prediktif değerini azaltmıştır.

Bu çalışmada toplum kökenli pnömoninin ağırlığını göstermede iyi bilinen skora sistemleri olan pnömoni şiddet indeksi (PSI) ve APACHE II ile D-dimer düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığı gösterilmeye çalışıldı. Ayrıca D-dimer ile mortalite arasında ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Bir başka amacımız da pulmoner emboli ve toplum kökenli pnmonideki D-dimer düzeylerinin bu iki hastalığın ayırıcı tanısında bir değerinin olup olmadığını göstermekti.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Çalışmaya alma kriterleri

Ocak 2006 – Eylül 2006 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD' da 64 toplum kökenli pnömoni ve 45 pulmoner emboli tanısı konulan olgu çalışmaya dahil edildi. Ayrıca 20 sağlıklı erişkin ile kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışma dışı bırakma kriterleri

Toplum kökenli pnömoni grubunda:

- 18 yaşından küçük,
- pıhtılaşma ve kanama bozukluğu,
- vaskülitler, orak hücreli anemisi,
- hematolojik malignitesi olanlar,
- tromboembolik olay hikayesi,
- disemine intravasküler koagülasyon (DIC),
- kronik renal yetmezliği (KRY) ve
- gebelik olanlar ile
- herhangi bir operasyon ve travma geçirenler çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar ile ilgili klinik bilgiler

Toplum kökenli pnömoni nedeni ile çalışmaya alınan hastalarda semptom, pnömoni için risk faktörleri ve sigara kullanımı ayrı olarak sorgulandı ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapılarak kaydedildi.

Toplum kökenli pnömoni grubundaki tüm hastalara başlangıç ve kontrol PA akciğer grafisi çekildi. Hastalar akciğer grafilerindeki görünümlere göre lobar ve multilobar olarak iki gruba ayrıldı.

Tüm TKP hastalarından balgam ve kan kültürleri ile balgamın gram boyaması için örnek alındı.

Pnömoni grubundaki hastalar akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE II) anketi ve pnömoni şiddet indeksi (PSI) (Tablo 7) (9) ile değerlendirildi.

APACHE II, 12 fizyolojik parametrenin değerlendirilmesi temeline dayanmaktadır. Hastanın genel durumu, yaşı ve 12 fizyolojik ölçümün hastaneye kabulü izleyen ilk 24 saat içindeki en kötü değerleri olmak üzere üç grup skoru dikkate alır.

I- Yaş:

II- Kronik Sağlık Durumu: Hastada ciddi bir organ yetmezliği veya immün sistem depresyonu (kemoterapi, radyasyon, steroid tedavisi, lösemi, lenfoma, AIDS v.s.) anamnezi.

III- APS (Acut Physiology Score): Bu ölçümler ; rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, PO₂, arteriel pH, serum sodyumu, serum potasyumu, kan kreatinini, hematokrit ve beyaz küre değerleri ile nörolojik puandır.

Yukarıdaki I, II ve III. gruptaki skorların toplanması total APACHE II skorunu verir. Teorik olarak en yüksek olan APACHE II skoru 71 olmakla birlikte 50'nin üzerinde pek görülmemektedir.

Tablo 7. Pnömoni şiddet indeksinde kullanılan puanlama sistemi

Hasta özelliği	Puan
Demografik faktörler	
Yaş Erkek Kadın	Yıl cinsinden yaş Yıl cinsinden yaş -10
Bakım evinde kalma	+10
Eşlik eden hastalık	
Neoplastik hastalık	+30
Karaciğer hastalığı	+20
Konjestif kalp yetmezliği	+10
Serebrovasküler hastalık	+10
Renal hastalık	+10
Fizik inceleme bulgusu	
Mental durumda değişiklik	+20
Solunum hızı > 30/dakika	+20
Sistolik kan basıncı < 90 mmHg	+20
Ateş < 35 veya > 40	+15
Nabız > 125/dakika	+10
Laboratuvar bulguları veya radyografik bulgular	
Arteriyel pH < 7.35	+30
Kan üre nitrojeni > 30 mg/dl	+20
Sodyum < 130 mEq/L	+20
Glikoz > 250 mg/dl	+10
Hematokrit < % 30	+10
Arteriyel parsiyel oksijen basıncı < 60 mmHg	+10
Plevral efüzyon	+10

Pnömoni şiddet indeksine göre hastalar 5 gruba ayrıldı (Tablo 8).

Risk	Sınıf	Skor
Düşük	I	< 51
	II	51 - 70
	III	71 - 90
Orta	IV	90 - 130
Yüksek	V	> 130

Tablo 8. Pnömoni şiddet indeksi risk

Pulmoner emboli nedeni ile çalışmaya alınan hastalarda da semptom, pulmoner emboli için risk faktörleri sorgulandı ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapılarak kaydedildi.

Pulmoner emboli grubundaki hastalar pulmoner arter yatağının tutulma derecesine göre masif ve masif olmayan olarak 2 gruba ayrıldı.

Hem TKP hem PE grubunda laboratuvar tetkiklerinden lökosit, hemoglobin, hematokrit, glukoz, sodyum, potasyum, üre, kreatinin, CRP, sedimentasyon düzeyleri not edildi. Her iki gruptaki hastalardan arter kan gazı çalışıldı. Arter kan gazı referans sınırları olarak şu değerler alındı

:

- pH	7.35-7.45
- PaO ₂	80-100 mmHg
- PaCO ₂	35-45 mmHg

D-dimer Ölçümü

Tüm hastaların D-dimer düzeyleri hastaneye yattıkları gün alınan serumdan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Kanda D-dimer düzeyi Latex takviyeli türbidimetrik

yöntem ile değerlendirildi. 125 - 375 µg/L normal sınır olarak alındı ve 375 µg/L üzeri değerler pozitif olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından yapıldı. İstatistiki hesaplamalar için SPSS 14.0 programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma ve korelasyonlar için Mann-Whitney, Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. ROC curve analizi ile cut off point değerleri saptandı. $P < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak değerlendirildi.

BULGULAR

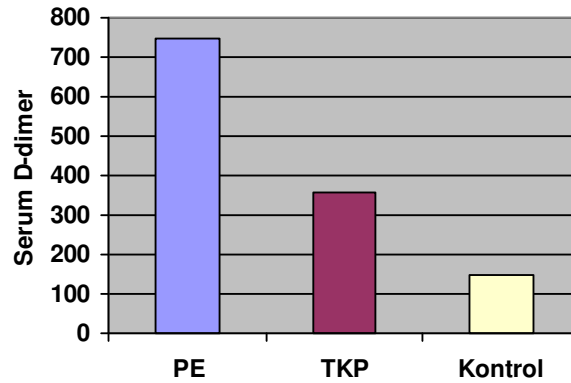
Toplam 64 TKP, 45 PE ve 20 kontrol grubu olmak üzere 129 olgu çalışmaya dahil edildi.

Olguların demografik özellikleri tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 9. Olguların demografik özellikleri			
	TKP	PE	KONTROL
Olgu sayısı, n	64	45	20
Yaş, yıl	63.1	61.9	48.6*
Cinsiyet (E/K)	51/13*	17/28	4/16
* p<0.05			

D-dimer düzeyleri

Ortalama D-dimer düzeyleri; TKP olgularında 357.8 ± 294.7 µg/L, pulmoner emboli olgularında 748.3 ± 769.6 µg/L, kontrol grubunda 149.7 ± 99.6 µg/L olarak saptandı. Ortalama serum D-dimer düzeyleri, pulmoner emboli grubunda diğer iki gruba göre ve TKP grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Şekil 1' de ortalama serum D-dimer düzeyleri görülmektedir.



Şekil 1. D-dimer düzeyleri

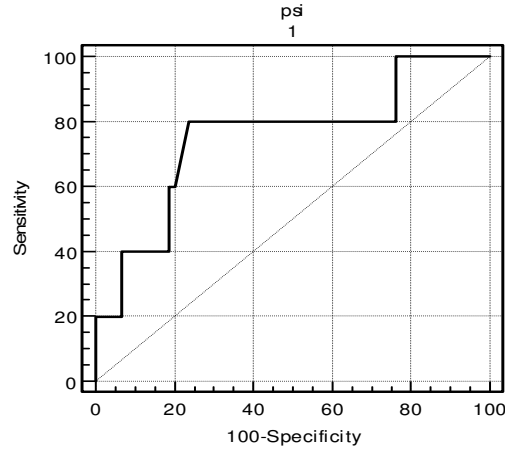
PSI ile D-dimer ilişkisi

Pnömoni grubunda pnömoni şiddet indeksi (PSI) ortalaması 104.4 ± 36.5 olarak saptandı. Pnömoni grubundaki hastalar PSI'ne göre 5 gruba ayrıldı. Ortalama serum D-dimer düzeyleri 1.grupta 195.7 ± 88.3 $\mu\text{g/L}$, 2.grupta 310 ± 185.2 $\mu\text{g/L}$, 3.grupta $210,9 \pm 100.5$ $\mu\text{g/L}$, 4.grupta 433.6 ± 397.9 $\mu\text{g/L}$ ve 5.grupta 416 ± 182.7 $\mu\text{g/L}$ olarak saptandı.

D-dimer düzeyleri PSI ile orantılı olarak arttı (Tablo 10), bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.007$).

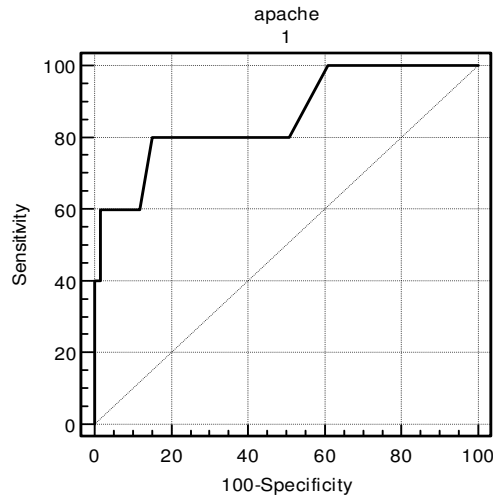
Tablo 10. PSI ile D-dimer düzeyleri			
	Olgu sayısı(%)	D-dimer düzeyi	P Değeri
I	5 (19)	195.7 ± 88.3	0.007
II	6 (29.3)	310 ± 185.2	
III	12 (19.7)	210.9 ± 100.5	
IV	27 (35.5)	433.6 ± 397.9	
V	14 (43.7)	416 ± 182.7	

TKP grubundaki hastalardan 5'i kaybedildi (%7.8). PSI skorunun mortalite için sensitivitesi %80, spesivitesi %76.3 ve negatif prediktif değer %97.8 olarak saptandı. PSI düzeyleri için eğri altında kalan alan (AUC) 0.75 (%95 GA, 0.62-0.85) idi (Şekil 2).



Şekil 2. TKP hastalarında PSI skoru için ROC eğrisi (AUC= 0.75)

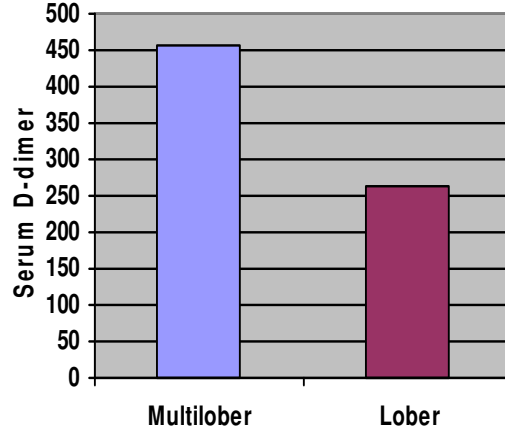
Çalışmaya alınan TKP olgularında ortalama APACHE II skoru 13.6 ± 6.5 olarak saptandı. D-dimer düzeyleri ile pnömoni grubundaki APACHE II skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p < 0.002$). APACHE II skorunun mortalite için sensitivitesi %80, spesivitesi %84.7 ve negatif prediktif değer %98 idi. APACHE II düzeyleri yüksek mortalite prediktif değeri gösterdi, eğri altında kalan alan (AUC) 0.85 (%95 GA, 0.74-0.93) idi (Şekil 3).



Şekil 3. TKP hastalarında APACHE II için ROC eğrisi (AUC=0.85)

Pnömoninin radyolojik yaygınlığı ile D-dimer arasındaki ilişki

Pnömoni grubundaki 33 hastanın PA akciğer grafisinde lobar tutulum var iken 31 hastanın akciğer grafisinde de multilober tutulum vardı. Lobar pnömonisi olan hastalarda ortalama D-dimer düzeyi 263.2 ± 137.6 $\mu\text{g/L}$ ve multilober pnömonisi olan hastalarda da ortalama D-dimer düzeyi 458.6 ± 376.6 $\mu\text{g/L}$ olarak saptandı (Şekil 4). D-dimer düzeyleri multilober tutulumu olan hastalarda lobar pnömonisi olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.05$).



Şekil 4. TKP’de D-dimer ile radyolojik tutulum arasındaki ilişki

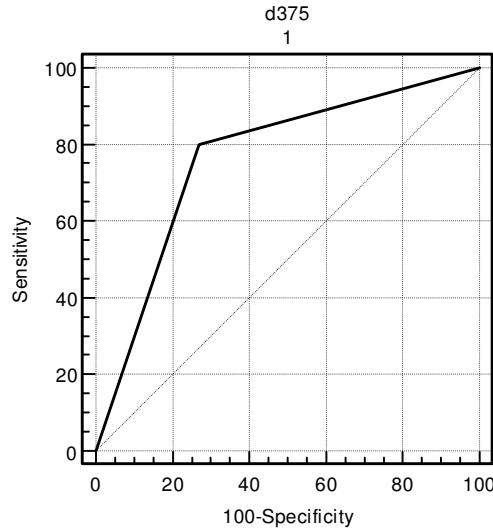
Radyolojik regresyon olan grupta ortalama D-dimer düzeyi 234.3 ± 125.7 $\mu\text{g/L}$, regresyon olmayan grupta ortalama D-dimer düzeyi 386.4 ± 315 $\mu\text{g/L}$ olarak saptandı. Radyolojik regresyon açısından hastaların D-dimer düzeyleri değerlendirildiğinde regresyon olanlarla olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Pnömoni grubundaki hastaların sadece 15’sinde mikrobiyolojik bir etken izole edildi (%25). 2 hastada (%3.1) *Streptococcus pneumoniae*, 4 hastada (%6.3) *Haemophilus influenza*, 7 hastada (%10.9) *Klebsiyella pneumoniae*, 1 hastada (%1.6) *Pseudomonas aeruginosa*, 1 hastada (%1.6)

E. coli tanımlandı. D-dimer düzeyleri ve pnömokoksik pnömoni etiyolojisi arasında istatistiksel bir bağıntı saptanmadı ($p > 0.05$).

D-dimer ile mortalite arasındaki ilişki

D-dimer düzeyleri mortalite ile kuvvetli ilişki gösterdi. Pnömoni grubundaki 64 hastadan 5'i kaybedildi. PSI'ne göre bunlardan biri Grup III, biri Grup IV ve 3'ü Grup V idi. Grup III' teki hastanın dışında kaybedilen hastaların hepsinin D-dimer düzeyleri normal sınırların üzerinde saptandı. Serum D-dimeri için eşik değer 375 $\mu\text{g/l}$ olarak alındığında, mortalite için sensitivite %80 ve negatif prediktif değer %97.7 olarak saptandı. D-dimer düzeyleri yüksek mortalite prediktif değeri gösterdi, eğri altında kalan alan (AUC) 0.76 (%95 GA, 0.64-0.86) idi (Şekil 5).



Şekil 5. TKP hastalarında D-dimer düzeyi için ROC eğrisi (AUC=0.76)

Pulmoner emboli grubu 13 masif ve 32 masif olmayan emboli hastasından oluşmaktaydı. Bu iki hasta grubu arasında predispozan faktörler olan operasyon, travma ve oral kontraseptif kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p < 0.05$).

Masif gruptaki ortalama D-dimer düzeyi $762.4 \pm 889.6 \mu\text{g/L}$, masif olmayan gruptaki ortalama D-dimer düzeyi $713.7 \pm 353.9 \mu\text{g/L}$ olarak saptandı. Masif ve masif olmayan pulmoner emboli grupları arasında D-dimer düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p < 0.05$).

Çalışmamızda pulmoner emboli için D-dimerin spesifitesi %87.5 olarak saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

D-dimer düzeyleri ve toplum kökenli pnömoni olan hastaların son durumları arasındaki ilişki hakkında günümüzde fazla bir bilgi yoktur. Yapılan çalışmalar hem intravasküler hem de ekstravasküler koagülasyonun akut ve kronik akciğer hasarı ile ilişkili olduğunu desteklemiştir. Koagülasyon yolunun intraalveoler aktivasyonu pulmoner interstisyum ve alveolde fibrin birikimine yol açar. Parankimal akciğer ve plevral hastalıkta, transizyonel fibrin neomatriks akut inflamatuvar yanıtın bir kısmını oluşturmakta ve doku yeniden yapılanması ve sonunda fibrozis ile sonuçlanan bir dizi olayın başlamasına neden olmaktadır (74-76).

Çalışmamızda D-dimer düzeyleri ile PSI arasında anlamlı bir ilişki saptandı. D-dimer düzeylerinin PSI ile orantılı olarak arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk ($p < 0.007$). Bu bulgumuzun diğer çalışmalar ile uyumlu olduğunu gördük.

Shilon ve ark. 68 toplum kökenli pnömonisi olan hasta ile yaptıkları çalışmada pnömoni şiddet indeksine göre grup IV ve V'teki hastaların D-dimer düzeylerinin grup I-III'teki hastalara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Grup IV-V'te ortalama D-dimer düzeyleri $1.47 \pm 1.05 \mu\text{g/ml}$ iken, grup I-III'te ortalama D-dimer düzeyleri $0.71 \pm 0.79 \mu\text{g/ml}$ olarak saptanmış (77).

Ribelles ve ark. da 302 toplum kökenli pnömonili hasta ile yaptığı çalışmada da D-dimer düzeyleri pnömoni şiddet indeksi ile pozitif bir korrelasyon göstermiş ve Grup I'den grup V'e doğru hastaların D-dimer düzeylerinde belirgin bir artış saptanmış. Grup I'deki hastaların ortalama D-dimer düzeyi 668 ng/ml, grup II'de 941 ng/ml, grup III'de 993 ng/ml, grup IV'te 1020 ng/ml ve grup V'teki hastaların ortalama D-dimer düzeyi 2312 ng/ml olarak saptanmış (78).

Güneysel ve ark. da 51 olguda ELISA yöntemi ile yaptıkları çalışmada şiddetli pnömonisi olan hastalarda D-dimer düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamışlar. Şiddetli pnömoni grubundaki ortalama D-dimer düzeyi 2438 ± 2158 ng/ml iken, şiddetli olmayan gruptaki ortalama D-dimer düzeyi 912 ± 512.6 ng/ml olarak bulunmuştur (79).

Çalışmamızda D-dimer yüksekliği ile APACHE II arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0.002$).

Shilon ve arkadaşları da D-dimer düzeyleri ve APACHE II skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı saptamış ($r = 0.44$; $p < 0.0002$) (77). Ribelles ve arkadaşları da D-dimer düzeyleri ve APACHE II skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamış ($r = 0.23$; $p < 0.001$) (78).

Yapılan çalışmalarda, birçok inflamatuvar sitokinin endotel hasarı, koagülasyon disregülasyonunda ve fibrinoliz aktivasyonunda yer alabileceği öne sürülmüş. D-dimer'in intravasküler fibrin yıkımından oluştuğu ve fibrinolitik sistem aktivitesi için bir marker olarak görev yaptığı bilinmektedir. Ayrıca, TKP sırasında vasküler konjesyon geliştiği, alveoler kavitenin fibrin ile dolduğu ve fibrinin de fibrinolitik sistem ile enzimatik olarak yıkılması sonucu oluşan fibrin yıkım ürünlerinin dolaşıma katılabileceği de gösterilmiştir. Böylece plazmada da fibrin yıkım ürünü olan D-dimer'in de yükseldiği belirtilmiştir (80,81).

Gram-negatif mikroorganizmaların neden olduğu TKP'de endotoksinlerin etkisi ile koagülasyon yolunun aktive olduğu ve sonucunda plazmada D-dimer'in arttığı saptanmış (80,81).

Kobzik ve ark. ağır pnömonilerde vasküler hasarın da bulunduğu nekrozun aktive ettiği koagülasyon yolu sonucu plazmada D-dimer düzeyinin arttığını ileri sürmüşlerdir (82).

Hasday ve ark. ARDS tanısı olan hastaların BAL sıvısında , ürokinaz konsantrasyonları anlamlı olarak azalırken, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve α 2-antiplazmin aktivitesinde sürekli bir artış saptanmış (83). Bunun aksine, Ruppert ve ark. BAL sıvısında ürokinazın alveoler kompartmana doğru selektif fibrinolizi indükleyebildiğini göstermişlerdir (84).

Shorr ve ark. (85) ile Pettila ve ark. (86), D-dimer ve interlökin-6 gibi sitokinleri içeren koagülasyon sistem aktivasyon markerları arasında bir bağıntı olduğunu göstermişlerdir.

Bernard ve ark. sistemik inflamasyon ve %53.6'sında kaynağın pulmoner infeksiyon olduğu akut infeksiyona sekonder organ yetmezliğinin eşlik ettiği ağır sepsis nedeniyle hastaneye yatırılan olgularda, bazal plazma D-dimer ve interlökin-6 düzeylerinin yüksek olduğunu saptamışlar (87).

Levi ve ark. ağır pnömoni tanılı kritik hastalarda yapmış oldukları çalışmada D-dimer düzeylerinin C-reaktif protein, lökositöz veya bakteriyemi gibi sistemik fibrinolitik aktivasyon markerlarından çok plevral efüzyon, pulmoner tutulum ve radyolojik girişim ile bağıntılı olduğunu gözlemişler. Ayrıca, D-dimer düzeylerinin alveoler veya intersitisyel pnömonisi olan hastalarda bronkopnömonisi olanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlar (88).

Ribelles ve ark. yaptığı çalışmada D-dimer ile hastaların hastaneye başvurmadan önceki antibiyotik kullanımı ve pnömoniyeye neden olan etiyolojik ajan arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış. Fakat pnömoninin radyolojik tutulumu ($p < 0.001$) ve radyolojik olarak rezölüsyon durumu ($p = 0.018$) ile D-dimer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış (78).

Bizim çalışmamızda benzer bir şekilde önceki antibiyotik kullanımı ve etiyolojik ajan ile D-dimer arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı fakat Ribelles ve arkadaşlarından farklı olarak radyolojik rezolüsyonun durumu ile de anlamlı bir ilişki bulunmadı. Kötü prognozun bir göstergesi olabilecek olan pnömoninin radyolojik tutulumu ile D-dimer arasında benzer şekilde anlamlı ilişki saptandı.

Shorr ve ark. durumu kritik hastalarda saptadıkları yüksek D-dimer düzeylerinin artan hastane içi mortalite ile ilişkili olduğunu saptamışlar. Pnömoni nedeni ile yoğun bakım ünitesine yatırılan 14 hastanın 9'unda D-dimer düzeyleri yüksek olarak saptanmış (89).

Kollef ve ark. medikal yoğun bakım ünitesine yatırılan 123 hastada D-dimer düzeylerini ölçmüş ve artan plazma D-dimer konsantrasyonlarının klinik son durum ile ilişkili olduğunu göstermişler (90).

Çalışmamızda D-dimer düzeyleri mortalite ile kuvvetli bağıntı gösterdi. Pnömoni grubunda mortalite oranı %7.8 olarak bulundu. Grup III' teki 1 hastanın dışında ex olan hastaların hepsinin D-dimer düzeyleri normal sınırların üzerinde saptandı. Eşik değeri olarak 375 µg/L alındığında, mortalite için sensitivite %80 ve negatif prediktif değer %97.7 idi. Çalışmamızda da D-dimer düzeyleri yüksek mortalite prediktif değeri gösterdi, AUC 0.76 (%95 GA, 0.64-0.86) idi.

Ribelles ve ark. D-dimer düzeyleri ile mortalite arasında kuvvetli bir bağıntı olduğunu göstermiş. Hastane içi mortalite oranı %12.6 olarak bulunmuş. Sağkalım göstermeyenlerde ortalama D-dimer düzeyi 3786 ± 2646 ng/ml iken, sağkalım gösterenlerde 1609 ± 1808 ng/ml olarak saptanmış ($p < 0.0001$). Eşik değeri olarak 500 ng/ml olarak alındığında, mortalite için sensitivite %97.4 ve negatif prediktif değer %98.1 olarak bulunmuş. D-dimer düzeyi eşik değerinin altında (422 ng/ml) olan sadece 1 hasta kaydedilmiş. D-

dimer düzeyleri yüksek prediktif değeri göstermiş, AUC 0.8 (%95 GA, 0.75-0.84) olarak bulunmuş. Ayrıca PSI kategorileri IV ve V' de yer alan hastalarda mortalite riskinin anlamlı düzeyde arttığı saptanmış (78).

Çalışmamızda toplum kökenli pnömoni ile kontrol grubu arasında D-dimer düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$).

Güneysel ve ark. da D-dimer düzeyleri açısından toplum kökenli pnömoni ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamış. Şiddetli pnömoni grubunda ortalama D-dimer düzeyi 2438 ± 2158 ng/ml iken, kontrol grubunda ortalama D-dimer düzeyi 387.9 ± 99.5 ng/ml olarak saptanmış (79).

Castro ve ark. da yaptığı çalışmada toplum kökenli pnömoni grubu ile kontrol grubu arasında D-dimer düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmuşlar. Pnömoni grubundaki ortalama D-dimer düzeyi 2695 ± 2908 ng/ml iken, kontrol grubunda ortalama D-dimer düzeyi 241 ± 164 ng/ml olarak saptanmış (91).

Toplum kökenli pnömoninin ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken önemli hastalıklarından bir tanesi de pulmoner embolidir. İki hastalık arasında semptomlar (nefes darlığı, öksürük, ateş, göğüs ağrısı, terleme) ve klinik bulgular (taşıpne, taşikardi, siyanoz, ral) benzer olabileceği gibi laboratuvar testleri (hipoksi, lökositoz) nonspesifiktir. Ayrıca, akciğer grafisinde de (opasite, plevral efüzyon) benzer bulgular görülebilir ve her iki hastalığın insidansı yaş ile birlikte artmaktadır. Bu benzerliklerden dolayı her iki hastalığın ayırıcı tanısını yapmak güç olmaktadır (92,93).

Castro ve arkadaşları 52 pulmoner emboli ile 19 toplum kökenli pnömoni şüphesi olan hastada D-dimer'in tanısal değerini araştırmışlar. Pulmoner emboli şüphesi olan hastaları ventilasyon-perfüzyon sintigrafisine

göre yüksek ve düşük ihtimalli olmak üzere 2 gruba ayırmışlar. Yüksek olasılıklı gruptaki ortalama D-dimer düzeyi (6044 ± 4505 ng/ml) düşük olasılıklı gruptaki D-dimer düzeyine (2144 ± 2522 ng/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p < 0.05$). Pulmoner emboli grubunda D-dimer düzeylerinin sensitivitesi %92.3 ve spesifitesi % 71.42 olarak saptanmış (91).

Toplum kökenli pnömoni grubundaki hastaların ortalama D-dimer düzeyi (2695 ± 2908 ng/ml) ile pulmoner emboli grubu (3592 ± 3798 ng/ml) arasında anlamlı bir fark bulunmamış. Fakat pnömoni grubu ile yüksek olasılıklı pulmoner emboli grubu arasında (6044 ± 4505 ng/ml) anlamlı bir fark saptanmış ($p = 0.01$) iken düşük olasılıklı grup (2144 ± 2522 ng/ml) ile anlamlı bir fark saptanmamış ($p > 0.05$). Tüm grupların ortalama D-dimer düzeyleri ile kontrol grubu (241 ± 164 ng/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış (91).

Riamondi ve arkadaşları çeşitli endikasyonlarla hastaneye yatan 225 hastanın plazmadaki D-dimer düzeylerini değerlendirmiş. Hastaları 8 grupta sınıflandırmışlar (akciğer infeksiyonu, diğer infeksiyonlar, neoplastik hastalıklar, koroner ve serebrovasküler hastalıklar, kalb yetmezliği, romatolojik hastalıklar, venöz tromboemboli ve diğer sebepler). Pulmoner emboli hastalarının D-dimer düzeyleri sadece koroner arter hastalığı, serebrovasküler ve romatolojik hastalığı olanlardan anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlar. Toplum kökenli pnömoni hastalarının da D-dimer düzeylerini yüksek olarak saptamışlar fakat pulmoner emboli hastalarının sonuçları ile anlamlı bir fark bulunmamış (94).

Atalay ve arkadaşları acil servise başvuran 399 hastanın kanından latex yöntemi ile D-dimer düzeylerine bakmışlar. Başvuran hastalardan 38'de pulmoner emboli saptanmış ve ortalama D-dimer düzeyi 2707.5 ± 1898.3 ng/ml olarak saptanmış. Hastalardan 26'sına toplum kökenli pnömoni tanısı konulmuş ve ortalama D-dimer düzeyi 799.6 ± 1136.4 ng/ml olarak

saptanmış. D-dimer düzeyi pulmoner emboli tanısı alan olgularda, toplum kökenli pnömoni olgularına göre istatistiksel olarak belirgin yüksek bulunmuş ($p < 0.05$) (95).

Çalışmamızda pulmoner emboli grubunun ortalama D-dimer düzeyi ($748.3 \pm 769.6 \mu\text{g/L}$) pnömoni grubunun D-dimer düzeyinden ($357.8 \pm 294.7 \mu\text{g/L}$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı. Pulmoner emboli grubundaki masif ve masif olmayan gruplar arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı. Pulmoner emboli için D-dimerin spesifitesi %87.5 olarak saptandı. Hem pnömoni hem de pulmoner emboli grubunun D-dimer düzeyleri kontrol grubunun ortalama D-dimer düzeyinden ($149.7 \pm 99.6 \mu\text{g/L}$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Araştırmamızda pnömoni hastalarında pnömoni şiddet indeksi arttıkça D-dimer düzeyinin yükseldiğini saptadık ve dolayısıyla tanı anındaki D-dimer düzeylerinin klinik son durum ile ilişkili olduğunu bulduk. Çalışmamızda D-dimer düzeyleri ile mortalite arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu gördük. Bu bulgulara dayanarak toplum kökenli pnömoni nedeni ile yatırılan ve D-dimer düzeyleri yüksek olan hastaların prognozlarının kötü ve mortalitenin yüksek olabileceği sonucuna vardık.

Ayrıca pulmoner embolide tanı anında D-dimer düzeylerinin pnömoni grubundan daha yüksek olduğunu saptadık. Bu verinin de bizim için iki hastalığın ayırıcı tanısında yol gösterici bir değeri olabileceği sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

- 1 Uyan Pamukçu A. Çocukluk çağında pnömoniler. Galenos Tıp Dergisi 2004; 87: 66-80.
- 2 Bilgiç İ, Özhan Hikmet M. Pnömoniler. Göğüs Hastalıkları Ders Kitabı, Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova, İzmir 1997; 93-107.
- 3 Ekim N., Uçan Sabri E., Gülay Z. İnfeksiyon Patogenezi. Solunum Sistemi İnfeksiyonları. Toraks Kitapları 2001. Sayı 3; 11-48
- 4 Denny FW. Acute lower respiratory tract infections : Genral consideration. In : Taussig LM, Landau LI eds. Pediatric Respiratory Medicine. Missouri : Mosby; 1999: p556-572.
- 5 McCracken GH. Etiology and treatment of pneumonia. Pediatr Infect Dis J 2000; 19:373-377.
- 6 Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults: incidence, etiology and impact. Am J Med 1985; 78:32S-7S.
- 7 Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland . Am J Epidemiol 1993; 137:977-88.
- 8 Henrickson KJ. Viral Pneumonia in Children. Seminars in Peditr Infect Dis J 1998;9(3): 217-233.
- 9 Drummond P, ClarkJ, Wheeler J,et al. Community acquired pneumonia a prospective UK study. Arch Dis Child 2000;83: 408-412.
- 10 Arseven O. Pnömoniler: Toplum Kökenli, Hastane Kökenli Ve Bağışıklığı Baskılanmış Hastanın Pnömonileri. Akciğer Hastalıkları. İstanbul Tıp Fakültesi Temel Ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nobel Tıp Kitabevleri.2002:227-251.
- 11 Arman D., Ulusoy S., Şahin Özkaya G., Ünal S. Toplum Kökenli Pnömoniler. Alt Solunum Yolu İnfeksiyonlarının Tedavisi.İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Dizisi-4.2004: 41-56.

- 12 Centers for Disease Control and Prevention . Premature deaths, monthly mortality and monthly physician contacts: United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:556.
- 13 Ekim N., Uçan Sabri E., Arseven O. Toplum Kökenli Pnömoniler. *Solunum Sistemi İnfeksiyonları. Toraks Kitapları* 2001. Sayı 3; 453-480.
- 14 Almirall J, Bolibar I, Vidal I, Sauca G, Coll P, et al. Epidemiology of community-acquired pneumoniae in adults: a population –based study. *Eur Respir Journal* 2000; 15(4):757-63.
- 15 Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-acquired pneumoniae in adults: Guidelines for management. Guidelines from the Infections Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1998;275:134-41.
- 16 Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1996; 275:134-41.
- 17 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM; et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community- acquired pneumonia. *N. Engl J Med* 1997; 336:243-50.
- 18 Lave JR, Lin CC, Fine MJ. The cost of treating patients with community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 1999;20:189-98.
- 19 Donowitz GR, Mandell GL. Acute pneumoniae. IN: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). 4th ed. New York: Churchill-Livingstone, 1995:619-37.
- 20 Baldwin DR, McFarlane JT. Community-acquired pneumoniae. In: Armstrong D, Cohen J (eds). *Infectious Diseases* 1st ed. London : Mosby Comp., 1999: 27.1-27.10.
- 21 Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:307-16.

- 22 Sullivan RJ, Dowdle WR, Marine WM, et al. Adult pneumoniae in a general hospital: Etiology and host risk factors. *Arch Intern Med* 1972;129:935-42.
- 23 Barlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumoniae. *N Engl J Med* 1995;333:1618-24.
- 24 Pennington JE. Community-acquired pneumoniae and acute bronchitis in respiratory infections: Diagnosis and management. New York: Raven 1994:193-206.
- 25 Kerttula Y, Leinonen M, Koskela M, et al. The etiology of pneumoniae. Application of bacterial, serology and basic laboratory methods. *J Infect* 1987; 14:21-30.
- 26 Klimek JJ, Ajemian E, Fontecchio S, et al. Community-acquired bacterial pneumonia requiring admission to hospital. *Am J Infect Control* 1993;11:79-82.
- 27 Bothe R, van Furth R, van den broeks PJ. An etiology of community-acquired pneumonia: A prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995;50:543-47.
- 28 Guthrie R. Community-acquired lower respiratory tract infections. *Chest* 2001;120:2021-34.
- 29 Garau J, Lode H. Community respiratory tract infections: Whoose responsibility. Proceedings of a symposium held at the 9th Annual Congress of the European Respiratory Society Madrid, 19 October 1999;10 (Review 71)2000.
- 30 Schaberg T, Gialdroni-Grassi G, huchon G, Leophonte P, Manresa F, Woodhead MA. An analysis of decisions by European general practitioners to admitt hospital patients with lower respiratory abstract infections. *Thorax* 1996;51.1017-22.
- 31 Arseven O, Özlü T, Aydın G, Baytemür M, Bozkurt F, Doğanay M, Ekim N, Eraksoy H, Gür D, Hatipoğlu NO, Leblebicioğlu H, Mülazımoğlu L, Özinel AM, Savaş İ, Uçku R, Ünal S, Yenen ŞO. Erişkinlerde toplum kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi 2002: 3-15.

- 32 ATS. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1730-54.
- 33 BTS. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Thorax 2001; 56 (suppl IV):iv1-64.
- 34 Rutz M, Ewig S, Torres a, et al. Severe community-acquired pneumonia: risk factors and follow- up epidemiology. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:923-9.
- 35 Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin Infect Dis 2000; 31:381-421.
- 36 Arseven O. Toplum kökenli pömoniler: Klinik ve radyolojik yaklaşım. Eraksoy H, Yenen O.Ş, Editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji 2000. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları. 2000;71-77.
- 37 Ekim N. Toplum kökenli pnömonilere klinik ve tanısai yaklaşım. Uçan ES. Editör. Pnömoniler, Bir Devin Uyanışı, 1995, Saray Medikal Yayıncılık, İzmir:3-22.
- 38 Almirall J, Morato I, Riera F, et al. Incidence of community-acquired pneumonia and Chlamydia pneumonia infections: a prospective multicentric study. Eur Respir J 1993;6:14-18.
- 39 Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, et al. American Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. Am Rev Respir Dis 1993;148:1418-26.
- 40 Arseven O. Yaşlılarda pnömoni. Klinik Derg 1995;882:51-54.
- 41 Özlü T. Yaşlılarda pnömoni. Numanoğlu N, Wilke A. Editörler. Güncel Bilgiler Işığında Pnömoniler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2000; 332-45.

- 42 MacFarlane JT, Miller AC, Smith WHR; et al. Comparative radiographic features of community-acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia and psittacosis. *Thorax* 1984;39:28-33.
- 43 Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18:581.
- 44 Donowitz GR, Mandell GL,. Acute Pneumonia In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). *Principles and practice of infectious diseases* 2000, Churchill Livingston, Phi.:717-743.
- 45 Bates JH, Campbell GD, Barron AL, et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992; 101:1005-12.
- 46 Campbell GD. Overview of community-acquired pneumonia prognosis and clinical features. *Med Clin Nort Am*1994;78:1035-42.
- 47 Özlü T.Toplum kökenli tipik pnömoniler. *Sendrom* 1996;8(6):41-6.
- 48 Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-87.
- 49 Stratton CW. Utilization of blood cultures in the 21st century. *Antimicrob Infect Dis Newslett* 2000; 18:9-12.
- 50 Eraksoy H. Toplum kökenli Pnömoniler: Tedavi. Numanoğlu N, Willke A. Editörler. *Güncel Bilgiler Işığında Pnömoniler: Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara* 2000:24-48.
- 51 Leblebicioğlu H. Atipik pnömoniler. *İnfeks Bul* 1996;1:152-8.
- 52 Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997;337:682-7.
- 53 Mandell LA, Marne TJ, Grossma RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infections Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Canadian Community-acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect dis* 2000;31:383-421.

- 54 Auppinen MT, Herva E, Kujala P, et al. The etiology of community-acquired pneumonia among hospitalized patients during a Chlamydia pneumoniae epidemic in Finland. *J Infect Dis* 1995 Nov;172(5):1330-5.
- 55 Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996; 101:508-515.
- 56 Mundy LM, Auwaeter PG, Oldach D, Warner ML, Burton A, et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1309-1315.
- 57 Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, Horowitz S, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996; 51:179-184.
- 58 Kauppinen MT, Saikku P, Kujala P, Herva E, Syrjala H. Clinical picture of Chlamydia pneumoniae requiring hospital treatment : a comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia. *Thorax* 1996; 51:185-189.
- 59 Kario K. Matsumoto which factors affect D-dimer levels in the elderly. *Thrombosis R.* 1991;62:501-508.
- 60 Sie P. The value of laboratory tests in the diagnosis of venous thromboembolism. *Haematologica.* 1995;80 (suppl):57-60.
- 61 Hager K, Platt D. Fibrin degradation product concentrations (D-dimer's) in the course of ageing gerontology 1995;41:159-165.
- 62 Lip GYH, Lowe GDO. Fibrin D-dimer , a useful clinical marker of thrombogenesis. *Clin Sci* 1995;89:205-14.
- 63 Fraser DG, Moody AR, Martel A, Morgan P. Determinants of D-dimer level in patients presenting with deep venous thrombosis assessment using magnetic resonance thrombus imaging. In Abstracts from the European Haematology Association 5th Congress, June 27,2000: Birmingham, Ala. Abstract 513.

- 64 Hayashi I. Laboratory diagnosis of left atrial thrombosis in patients with mitral stenosis . Fukuoka Igaka Zasshi 1991; 82:550-61.
- 65 Christopher J. Langan, M.D., and Scott Weingart, M.D. New Diagnostic and Treatment Modalities for Pulmonary Embolism: One Part Through the Confusion. The Mount Sinai Journal of Medicine, Vol.73, No.2, March 2006, 528-541.
- 66 Ginsberg JS; Wells PS; Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998; 129: 1006-1011.
- 67 DunnKL, Wolf JP, Dorfman DM, et al. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1475-1478.
- 68 Schutgens RE, Haas FJ, Gerritsen WB, et al. The usefulness of five D-dimer assays in the exclusion of deep venous thrombosis. J Thromb Haemost 2003; 1(5):976-981.
- 69 American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected pulmonary embolism. Ann Emerg Med 2003; 41:257-270.
- 70 Arseven O, Pulmoner Tromboemboli'de Klinik ve Laboratuvar Bulguları, Tanı Yaklaşımı, Metintaş M (ed), Pulmoner Tromboemboli 2001; 95-110.
- 71 Chapman CS, Akhtar N, et al. The use of D-dimer assay by enzyme immunoassay and latex agglutination techniques in the diagnosis of deep vein thrombosis. Clin Lab Haematol 1990;12:37-42.
- 72 Hager K, Platt D. Fibrin degradation product concentrations (D-dimer) in the course of ageing. Gerontology 1995; 41:159-165.
- 73 Currie MS, Murali Krishna Rao K, et al. Age and functional correlations of markers of coagulation and inflammation in the elderly. Functional implications of elevated cross linked fibrin degradation products (d-dimers). J Am Geriatr Soc 1994; 42:738-742.

- 74 Idell S. Coagulation, fibrinolysis and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31 (suppl):S213-S220.
- 75 Abraham E. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22:401-404.
- 76 Günther A, Mosavi P, Heinemann S, et al. Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:454-462.
- 77 Yuval Shilon, Ariella Bar-Gil Shitrit, Bernard Rudensky, Amos M. Yinnon, Maya Margalit, Jaqueline Sulkes and David Shitrit. A rapid quantitative D-dimer assay at admission correlates with the severity of community acquired pneumonia. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2003; 14:745-748.
- 78 Jose M. Querol-Ribelles, MD; Jose M. Tenias, MD, Enric Grau, MD, Jose M. Querol-Borras, MD, Jose L. Climent, MD, Emilio Gomez , MD and Isidoro Martinez, MD. Plasma D-dimer Levels Correlate With Outcomes in Patients With Community-Acquired Pneumonia. *CHEST* 2004, 124; 4:1087-1092.
- 79 Özlem Güneysel, Serpil Pirmit, Sait Karakurt. Plasma D-dimer Levels Increase With the Severity of Community Acquired Pneumonia. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004; 52 (4): 341-347.
- 80 Quick G, Eisenberg P. Bedside measurement of D-dimer in the identification of bacteremia in the emergency department. *J Emerg Med* 2000; 19: 217-23.
- 81 Deitcher SR, Eisenberg PR. Elevated concentrations of cross-linked fibrin degradation products in plasma. *Chest* 1993; 103: 1107-12.
- 82 Kubzik L. The lung. In: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Collins T (eds). *Robbins Pathologic Basis Of Disease*. 6 ed. WB. Saunders, 1999: 697-755.
- 83 Hasday JD, Bachwich PR, Lynch JP, et al. Procoagulant and plasminogen activator activities of bronchoalveolar fluid in patients with pulmonary sarcoidosis. *Exp Lung Res* 1988; 14:261-278.

- 84 Ruppert C, Markart P, Schmidt R, et al. Chemical crosslinking of urokinase to pulmonary surfactant protein B for targeting alveolar fibrin. *Thromb Haemost* 2002; 89:53-64.
- 85 Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA, et al. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest* 2002; 121:1262-1268.
- 86 Pettila V, Hynninen M, Takkunen O, et al. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28:1220-1225.
- 87 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
- 88 Levi M, Schultz MJ, Rijneveld AW, et al. Bronchoalveolar coagulation and fibrinolysis in endotoxemia and pneumonia. *Crit Care Med* 2003; 31(suppl): S238-S242.
- 89 Shorr AF, Trotta RF, Alkins SA, et al. D-dimer assay Predicts Mortality in Critically Ill Patients Without Disseminated Intravascular or Venous Thromboembolic Disease. *Intensive Care Med* 1999; 25: 207-210.
- 90 Kollef MH, Eisenberg PR, Shannon W. A rapid assay for the detection of circulating d-dimer is associated with clinical outcomes among critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 1054-1060.
- 91 Jimenez-Castro D, Perez-Rodriguez E, Montaner L, et al. Diagnostic value of D-dimer in pulmonary embolism and pneumonia. *Respiration* 2002; IV: 229-233.
- 92 Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, Humphries JE. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1996; 156: 939-46.
- 93 Pieper CF, Rao KMK, Currie MS, et al. Age, functional status, and racial differences in plasma D-dimer levels in community-dwelling elderly persons. *J Gerontol* 2000; 55: 649-57.
- 94 Raimondi P, Bongard O, de Moerloose P, et al. D-dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for the use of

this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism.
Thromb Res 1993; 69: 125-30.

95 Atalay F, Tor M, Erboy F, Açıkgöz Ş. Acil Servise Başvuran Hastaların D-dimer Düzeylerinin Analizi. Toraks Derneği 8.Yıllık Kongresi. 27 Nisan – 1 Mayıs 2005. Kemer/Antalya.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nihat Özyardımcı'ya, eğitimime olan katkıları nedeniyle: eğitimim ve bu tezin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. R. Oktay Gözü'ye, yine eğitimime büyük katkıları olan Prof. Dr. Ercüment Ege, Prof. Dr. Mehmet Karadağ, Prof. Dr. Esra Uzaslan, ve Doç. Dr. Dane Ediger'e çok teşekkür ediyorum.

Tezin hazırlanması esnasındaki yardımları ve desteği için Doç. Dr. Yeşim Özarda İlçöl'e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim süresince birlikte çalıştığım değerli çalışma arkadaşlarıma, hemşirelerime ve personelime, her zaman yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen uzmanlarımız Uz. Dr. Ahmet Ursavaş ve Uz. Dr. Funda Coşkun'a çok teşekkür ederim. Ayrıca tezin yazımında bana çok yardımcı olan Dr. Hayrettin Göçmen'e ve Gönül Kurhan'a çok teşekkür ederim.

Beni yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan babama, anneme, ablama ve enişteme, her konuda yardımlarını esirgemeyen eşim ve ailesine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

19.12. 1976 yılında Kırcaali'de (Bulgaristan) doğdu. İlkokulu Kırcaali'de okudu. 1989 yılında Türkiye'ye geldi. Ortaokul 2. sınıfı İstanbul'da okuduktan sonra ortaokul 3. sınıf ve liseyi Bursa Cumhuriyet Lisesinde tamamladı. 1994/1995 eğitim yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde yüksek öğrenimine başladı. 2000 yılında mezun oldu. 2001 Kasım ayında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalında ihtisasına başladı. Hala aynı bölümde ihtisasına devam etmektedir. Evli ve Bulgarca, İngilizce bilmektedir.