

Ciddi Toplum Kökenli Pnömoni

Severe Community-Acquired Pneumonia

Dr. Olcay AYÇIÇEK, Dr. Tevfik ÖZLÜ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

ÖZET

Toplumda gelişmiş pnömoni (TGP), immün sistemi normal olan kişilerin toplumdan edindiği patojen mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen akciğer parankiminin inflamasyonudur. Ciddi TGP ise vazopressör tedavi gerektiren şok ve/veya mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği gelişen ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmesi gereken pnömonidir. Mortalite oranı yüksek olup, ileri yaş ve komorbidite varlığı ile artar. En sık izole edilen mikroorganizma *S. pneumoniae*'dir. TGP'li hastalarda, hastalığın şiddetinin ve yoğun bakım ihtiyacının değerlendirilmesinde kullanılmak üzere Pnömoni Ağırlık İndeksi (PSI), CURB, CURB-65, CRB-65 gibi skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu yazıda ciddi toplum kökenli pnömoninin epidemiyolojisi, etiyojisi, risk faktörleri, tanı ve tedavisi güncel ulusal ve uluslararası literatür ışığında özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ciddi toplum kökenli pnömoni, pnömoni ağırlık indeksi, CURB 65.

SUMMARY

Severe community-acquired pneumonia is a kind of pneumonia that should be treated in intensive care unit, with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation and also vasopressor treatment required shock. Mortality rate is high and increases with age and comorbidity. The most frequently isolated microorganism is *S. pneumoniae*. Scoring systems such as Pneumonia Severity Index (PSI), CURB, CURB-65, and CRB-65 have been developed in patients with community-acquired pneumonia to assess the severity of the disease and the necessity for intensive care. In this article, epidemiology, etiology, risk factors, diagnosis and treatment of serious community-acquired pneumonia are summarized in the light of current national and international literature.

Keywords: Severe community acquired pneumonia, pneumonia severity index, CURB 65.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon
e-posta: ozlutevfik@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2018.019

Toplumda gelişmiş pnömoni (TGP), immun sistemi normal olan kişilerin toplumdan edindiği patojen mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen akciğer parankiminin inflamasyonudur. Gelişmiş ülkelerde, yetişkinlerde en sık rastlanan mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelir. İspanya'da her 1000 kişide yıllık insidans 4.63 olarak bildirilirken; İzlanda'da yetişkinlerde hastaneye yatışı gerektiren TGP'nin yıllık insidansı 10.000'de 20.6 olarak saptanmıştır^(1,2).

Ciddi TGP ise vazopressör tedavi gerektiren şok ve/veya mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği gelişen ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmesi gereken pnömonidir⁽³⁾.

EPİDEMİYOLOJİ

TGP tanısı ile hastaneye yatırılan hastaların %1.2 ila 10'unda daha sonra yoğun bakım ihtiyacı doğmaktadır. Ciddi pnömoni ve pnömoniye bağlı sepsis gelişme insidansı; yaş, KOAH, renal hastalık gibi komorbidite varlığı ve alkol kullanımı ile artmaktadır⁽⁴⁾. Mortalite oranı %21-54 olarak bildirilmiştir. İleri yaş ve komorbidite varlığı mortalitede artmaya neden olmaktadır. Elshamly ve arkadaşlarının yaptığı 54 ciddi TGP'li hastayı içeren bir çalışmada, mortalite oranları komorbiditesi olan hastalarda %32.1, olmayan hastalarda ise %15.3 olarak bulunmuştur⁽⁵⁾.

ETYOLOJİ

Yoğun bakımda takip gerektiren ciddi TGP'de mikrobiyolojik tanı oranları %10-30 olarak bildirilmektedir. Etiyolojik olarak en sık rastlanan patojenler; *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Legionella*, gram-negatif basiller, *Klepsiella*, *C. pneumoniae*, virüsler, *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'dır. Khawaja ve arkadaşlarının yaptığı ve 189 ciddi TGP'li hastayı kapsayan çalışmada en sık izole edilen ajanlar sırasıyla 15 hastada *S. aureus*, 14 hastada *S. pneumoniae* ve dokuz hastada *P. aeruginosa* olarak bulunmuştur. En yüksek mortalite oranları ise *P. aeruginosa* (%89) ve *S. aureus* (%53) izole edilen hastalarda görülmüştür⁽⁶⁾. Memish ve arkadaşlarının yaptığı 38 hastalık başka bir çalışmada: vakaların %84'ünde bakteriyel patojen; %80.7'sinde viral patojen; %63'ünde ise her ikisi birden saptanmıştır. En sık izole edilen respiratuvar virüs: rhinovirüs iken; onu influenza A ve coronavirüs izlemiştir. *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* ise: sırasıyla %57.7 ve %53.8 ile en fazla saptanan bakteriler olmuştur⁽⁷⁾.

TGP'de penisilin ve çoklu ilaç dirençli *S. pneumoniae* etken olarak saptanabilmektedir. İlaç direnç oranları antibiyotik kullanma alışkanlıklarına bağlı olarak ülkeler arasında farklılık göstermektedir. "Europe-

an Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)" 2001 verilerine göre penisilin direnç oranları, İspanya ve Yunanistan'da %30'un üzerinde iken, Almanya, Avusturya ve Bulgaristan'da %3'ün altında saptanmıştır⁽⁸⁾.

Metisilin dirençli stafilokokkus aureus (MRSA) TGP'nin nadir olarak saptanan etkenlerinden biridir. Tahmini insidansı 100.000'de 0.51-0.64 olarak bildirilmiştir. Mortalite oranı %20-60 gibi yüksek oranlardadır. Ciddi pnömoni tablosuna yol açması ve mortalite oranlarının yüksek olması nedeni ile özellikle gribal enfeksiyon sonrası gelişen, progresif seyirli ve anaerobik enfeksiyon düşünülmeyen kaviter lezyonlu olgularda, MRSA etken olarak düşünülmalıdır⁽⁹⁾.

Respiratuvar virüsler, dönem dönem yaptıkları pandemiler sırasında ciddi seyirli, akut solunum yetmezliği kliniği ile seyreden ve mortalitesi yüksek pnömoni tablolarına yol açabilmektedir. 2003 yılında gelişen influenza A (H5N1) pandemisinde enfekte hastaların çoğunda pnömoni saptanmış ve %60 gibi yüksek oranlarda mortal seyretmiştir^(10,11). İlk kez 2009 yılında gözlenen influenza A (H1N1) pandemisinde ciddi pnömoni en sık hospitalizasyon ve ölüm sebebi olarak saptanmıştır⁽¹²⁾. Ortadoğu solunum sendromu (Middle East Respiratory Syndrome; MERS) bir koronavirus türünün neden olduğu bir hastalıktır. İlk olarak 2012'de Suudi Arabistanda tanımlanmıştır. Vakaların hepsinde solunumsal semptomlar ve anormal akciğer grafi bulguları görülmüş ve vakaların %10-20'si ARDS'ye ilerlemiştir⁽¹³⁾.

TANI

TGP tanısı enfeksiyon bulguları (üşüme, titreme, ateş, terleme, taşikardi vb.) olan bir hastada bu enfeksiyonun akciğerde lokalize olduğunu gösteren solunumsal bulguların (öksürük, balgam, dispne, takipne, siyanoz ile perküsyonda matite, oskültasyonda tuber suffi gibi konsolidasyon bulguları) bir arada olmasıyla konur. Hastanın göğüs radyogramında yeni veya değişen pulmoner infiltratlar görülür; akut enfeksiyon ve pulmoner fonksiyon bozukluğuyla uyumlu laboratuvar bulguları (lökositoz, PNL artışı, sola kayma, CRP ve prokalsitonin yüksekliği, hipoksemi, desatürasyon vb.) tespit edilir. Ancak özellikle yaşlı ve komorbiditesi olan olgularda bu bulguların görülmeyebileceği ve atipik bir klinik seyir gösterebileceği unutulmamalıdır.

RADYOLOJİ

Akciğer radyografisi, TGP düşünülen hastada ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir. Hem tanı-

yı doğrulamada, hem de tedavi planında yardımcıdır. Akciğer grafisinde izlenen pnömonik tutulumun tipi de, klinisyene etken patojen hakkında ipuçları verebilmektedir. Pnömoniler radyolojik olarak lobar, bronkopnömonik ve interstisyel olabilir. Pnömokok ve *Klebsiella* pnömonileri daha çok lobar tutulum yaparlar. Bronkopnömoniler ise daha çok Stafilokok, *H. influenzae* ve *psödomonas* gibi bakterilerin neden olduğu pnömonilerde gözlenir. *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* gibi atipik bakteriler, *Moraxella catarrhalis* ve virüsler daha çok interstisyel pnömoni şeklinde radyolojik görüntüye neden olurlar. Ağır pnömonilerde bilateral, multilobar tutulum olabilir; kist (pnömatosel) ve abseler ile plevrallı efüzyon ve ampiyem gelişebilir. Ağır pnömonilerde radyolojik bulgularda hızlı progresyon gözlenebilir. Hastalığın ilk 24 saati, dehidratasyon varlığı, ileri yaş, nötropeni ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi gibi durumlarda akciğer grafisinin normal olabileceği unutulmamalıdır.

KLİNİK DEĞERLENDİRME

TGP tanısı konulan hastalarda pnömoninin ağırlığının saptanması, hastanın tedavi edileceği birimin (ayaktan, serviste, yoğun bakımda), uygun tedavi seçeneği ve tedavi süresinin belirlenmesi açısından önemlidir. Bunun için birçok skorlama sistemi önerilmiştir. Pnömoni Ağırlık İndeksi (PSI), CURB, CURB-65, CRB-65 ve ATS'nin yoğun bakıma yatış için önerdiği majör ve minör kriterler en çok kullanılan skorlama sistemleridir ancak, SCAP rule (CURXO80), SMART-COP, CAP-PIRO, REA-ICU ve CORB indeks gibi daha bir çok skorlama sistemi geliştirilmiştir.

Pnömoni Ağırlık İndeksi

Pnömoni hastaya yaklaşım araştırma grubu "Pneumonia Patient Outcome Research Team (PORT)" tarafından geliştirilmiş bir sistemdir. Demografik faktörler, eşlik eden hastalıklar, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, arter kan gazı ve radyolojik bulgulardan oluşan altı ana başlık altında 20 adet faktörün sorgulanması ve puanlanmasına dayanır (Tablo 1). PSI indeksi, gereksiz hastane yatışlarını önlemek amacıyla yapılan bir skorlama sistemidir. Ancak değerlendirmeye alınan laboratuvar ölçümlerinin bir çoğunun birinci basamakta yapılamayacak olması dezavantajdır⁽¹⁴⁾.

PSI I-III olan hastalar ayaktan tedavi edilebilir olarak değerlendirilirken puanı IV ve V ile uyumlu olan hastaların tedavisi ise hastaneye yatırılarak yapılmalıdır. Hastaneye yatırılan olgulardan yoğun bakım desteği gerektirenler yoğun bakım ünitesine alınmalıdır.

PSI genç ve eşlik eden hastalığı bulunmayan ancak solunum yetmezliği gelişen olgularda, ciddiyeti düşük tahmin edebilir. Koçak ve arkadaşlarının yaptığı ve belli bir periyotta hastanede yatarak tedavi gören pnömoni olgularının PSI eşliğinde değerlendirilmesini; pnömoninin tipi ve şiddetinin takip ve tedaviye etkisini inceleyen bir çalışmada: PSI yüksekliği, düşük ampirik tedavi yanıtı, uzamış hastanede ve YBÜ'de kalış süresi, uzamış tedavi süresi ve artmış mortalite oranıyla ilişkili bulunmuştur⁽¹⁵⁾. Acil servise başvuran toplumda gelişmiş pnömoni tanılı hastalarda, pnömoni ciddiyet indeksi (PSI) ve CURB-65 pnömoni skorlama sistemlerinin hastaneye yatış ya da taburculuk açısından uygunluklarının karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise: bu iki pnömoni ağırlık skorunun (CURB- 65, PSI) hastaneye yatış endikasyonunu değerlendirmede birbirleri ile korele olduğu gözlenmiş, ancak CURB-65, kriterlerinin az olması ve birinci basamak merkezlerde de kolay uygulanabilecek bir skorlama olması nedeni ile pnömoni olgularında yatış endikasyonunu belirlemede tercih edilecek yöntem olabileceği sonucuna varılmıştır⁽¹⁶⁾.

CURB-65, CURB, CRB-65

CURB-65, BTS (British Thoracic Society) tarafından önerilmiş bir skorlama sistemidir. Hastaneye yatış endikasyonu koymada ve mortaliteyi değerlendirmede yararlıdır. Değerlendirmeye alınan kriterlerin az olması birinci basamak merkezlerde de uygulanabilirlik sağlamaktadır (Tablo 2).

CURB-65 ≥ 2 olan hastaların hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gereklidir. Serum üre düzeyinin bakılmadığı durumlarda, üre ölçümünün dahil edilmediği CRB-65 indeksi kullanılabilir. CRB-65 indeksinde de puanlama CURB-65'de olduğu gibi yapılır.

ATS/IDSA Yoğun Bakım Ünitesine Yatırılma Kriterleri

Bu kriterler, 2007 yılında Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Amerikan Toraks Derneği (ATS)'nin pnömoni rehberinde önerilmiştir. Pnömoni tanısı konulan hastalarda yoğun bakım ihtiyacını belirlemek için geliştirilmiştir (Tablo 3). İki majör ve dokuz minör kriterden oluşur. Rehberde göre; vazopresör gerektiren septik şok veya entübasyon-mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği olan hastaların, doğrudan yoğun bakım ünitesine yatış endikasyonu vardır (güçlü öneri-kanıt düzeyi II). Rehberde göre tanımlanmış minör kriterlerden en az üç tanesini taşıyan hastalar ise: yoğun bakımda ya da yüksek düzeyde monitorizasyon şartları sağlanabilecek bir üniteye takip edilmelidirler (orta öneri-

Tablo 1. Pnömoni Ağırlık Skoru (PSI: Pneumonia Severity Index).

Ölçüt	Puan	Ölçüt	Puan
Demografik Özellikler		Laboratuvar Bulguları	
Yaş		BUN \geq 30 mg/dL	20
Erkek	Yıl	Na < 130 mmol/L	20
Kadın	Yıl-10	Glukoz \geq 250 mg/dL	10
Huzurevinde Yaşama	10	Htc < %30	10
Eşlik Eden Hastalıklar		Akciğer Radyogramı	
Malignite	30	Plevral efüzyon	10
KC Hastalığı	20	Oksijenasyon	
KKY	10	Arter pH < 7.35	30
KVH-SVH	10	PaO ₂ < 60 mmHg	10
Böbrek Hastalığı	10	SaO ₂ < %90	10
Vital Bulgular			
Konfüzyon	20		
SS \geq 30/dakika	20		
Sistolik TA < 90 mmHg	20		
Ateş < 35 °C veya \geq 40 °C	15		
Kalp hızı \geq 125/dakika	10		
EVRE I: Yaş < 50, eşlik eden hastalık yok EVRE II: < 70 puan EVRE III: 71-90 puan EVRE IV: 91-130 puan EVRE V: > 130 puan KC: Karaciğer, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KVH-SVH: Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Hastalık, SS: Solunum Sayısı, TA: Arteriyel Tansiyon, BUN: Kan üre nitrojeni, Na: Sodyum, Htc: Hematokrit, PaO ₂ : Oksijen Parsiyel Basıncı, SaO ₂ : Oksijen Satürasyonu.			

Tablo 2. CURB-65 Skorlaması⁽³⁶⁾.

1. Confusion (konfüzyon)
2. Urea (üre) > 42.8 mg/dL, [BUN ölçülüyorsa >20 mg/dL (7 mmol/L)]
3. Respiratory rate (Solunum sayısı) \geq 30/dakika
4. Blood pressure (Kan basıncı) (Sistolik < 90 mmHg veya Diyastolik \leq 60 mmHg)
5. Yaş \geq 65 yıl
Her bir ölçütün varlığı 1 puan olarak hesaplanır. 0-1: Düşük risk (< %3 mortalite) 2: Orta risk (%3-15 mortalite) 3-5: Yüksek risk (> %15 mortalite).

Kanıt düzeyi II). Mortalite tahmininde CURB-65 ve PSI skorlama sistemleri daha etkin iken; pnömoni ağırlığını belirlemede IDSA/ATS kriterleri daha etkin olarak bulunmuştur.

Lim ve arkadaşlarının çalışmalarında: mekanik ventilasyon ya da vazopressör desteği ihtiyacı olmayan

hastalarda IDSA/ATS minör kriterlerin kullanımının uygunsuz yoğun bakım yatışlarını azalttığını, doğru endikasyonla direkt yoğun bakım yatış oranlarının arttığını ve normal servise yatırılan hastalarda daha sonra yoğun bakım ünitesine nakillerde azalma sağladığını gösterilmiştir⁽¹⁷⁾.

Tablo 3. Yoğun bakım ünitesine yatırılma kriterleri.**Majör**

- İnvasif mekanik ventilasyon gereği
- Vazopressör gerektiren septik şok

Minör

- Solunum sayısı ≥ 30 /dakika
- $PaO_2/FiO_2 \leq 250$
- Akciğer radyogramında multilober infiltratlar
- Konfüzyon/dezoryantasyon
- Üremi (BUN ≥ 20 mg/dL)
- Lökopeni (Lökosit < 4000 /mm³)
- Trombositopeni (Trombosit < 100.000 /mm³)
- Hipotermi ($< 36^\circ C$)
- Yoğun sıvı yüklemesi gerektiren hipotansiyon

Tek majör veya en az üç minör kriter mevcut olmalıdır.

SMART-COP

TGP'li hastalarda yoğun bakım ve vazopressör desteği ihtiyacını belirlemek üzere geliştirilmiş bir skorlama sistemidir. Sistolik kan basıncı, akciğer grafisinde multilober tutulum, albümin seviyesi, solunum sayısı (yaşa göre düzeltilmiş), nabız, konfüzyon, kan oksijen düzeyi (yaşa göre düzeltilmiş) ve arteriyel PH'ın değerlendirilmesine dayanır (Tablo 4)⁽¹⁸⁾. Charles ve arkadaşlarının yaptığı, 882 hastayı içeren prospektif bir çalışmada SMART-COP PSI ve CURB 65 skorlama sistemleri ile karşılaştırılmış ve SMART-COP skoru ≥ 3 olan hastaların %92'sinin yoğun bakım ihtiyacı gösterdiği saptanmıştır⁽¹⁹⁾.

SCAP veya PS-CURXO 80

Espana ve arkadaşları tarafından ciddi toplum kökenli pnömoniyi tanımlamak, hastane mortalitesini, mekanik ventilasyon ihtiyacını ve septik şok gelişme riskini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş bir skorlama sistemidir⁽²⁰⁾. İki majör ve altı minör kriterden oluşur. Hipotansiyon ve düşük kan PH'sı major kriterleri oluşturur. Minör kriterler ise konfüzyon, üremi, takipne, akciğerlerde multilobar tutulum, hipoksemi ve yaşıtır. Mohanty ve arkadaşlarının yaptığı, 128 TGP tanılı hastayı içeren prospektif bir çalışmada PS-CURXO 80 skorlama sisteminin sensitivitesinin ciddi TGP'yi saptamada %94.87, mekanik ventilatör ihtiyacını belirlemede ise %93.74 olduğu saptanmıştır⁽²¹⁾.

ETYOLOJİK TANI

Ciddi TKP'de balgam veya alt solunum yolundan alınan diğer örneklerin mikroskopik incelemesi ve kültürü yapılmalıdır. Rutin balgam kültürlerinin duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Kan kültürü de, özellikle ileri yaşlı ve ağır TGP'li hastalarda yararlıdır. TGP'lerde etkene göre değişmekle birlikte %30'a varan oranlarda (ortalama %11) pozitif bulunmaktadır. Yoğun bakım ünitesine yatışı gereken pnömonili olgularda, özellikle *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve diğer gram-negatif basiller ile enfeksiyon riski yüksek olduğundan, tüm olgular için önerilmektedir. Yatırılan her hastada ateşi olsun ya da olmasın, tercihan antibiyotik tedavisi başlanmadan önce kan kültürü alınmalıdır^(14,22).

Tablo 4. SMART COP.

S Sistolik Kan Basıncı < 90 mmHg			2 puan
M Multilober Tutulum			1 puan
A Albümin < 3.5 g/dL			1 puan
R Solunum Sayısı (< 50 yaş - ≥ 25 /dakika) (> 50 yaş - ≥ 35 /dakika)			1 puan
T Taşikardi ≥ 125			
C Konfüzyon			1 puan
O Oksijenasyon			2 puan
	Yaş	< 50 Yaş	> 50 Yaş
	PaO ₂	< 70 mmHg	< 60 mmHg
	SaO ₂	$\leq \%93$	$\leq \%90$
	PaO ₂ /FiO ₂	< 333	< 250
P PH < 7.35			2 puan
0-2: Puan Düşük Risk, 3-4: Puan Orta Risk, 5-6: Puan Yüksek risk, ≥ 7 : Puan Çok yüksek risk.			

Tablo 5. SCAP/PS-CURXO 80.

Majör Kriterler	Puan	Minör Kriterler	Puan
P PH < 7.30	13	C Konfüzyon	5
S Sistolik Kan Basıncı < 90 mmHg	11	U BUN > 30 mg/dL	5
		R Solunum Sayısı > 30/dakika	9
		X Multilober/Bilateral Tutulum	5
		O PaO ₂ < 54 ya da PaO ₂ /FiO ₂ < 250	6
		80 Yaş ≥ 80	5

En az 1 majör ya da 2 minör kriter varlığı Ciddi Toplum Kökenli Pnömoni'yi tanımlar.
 < 10 puan: Düşük Risk Grubu, 10-19 puan: Orta Risk Grubu, ≥20 puan: Yüksek Risk Grubu.

Bronkoskopi, bronkoalveolar lavaj, korunmuş fırçalama örnekleri ve plevral efüzyon varlığında torasentez, özellikle etken patojenin saptanamadığı ya da tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda yararlı olabilmektedir⁽³⁾.

IDS/ATS pnömoni rehberinde de yoğun bakıma yatırılan tüm TGP olgularında etken izolasyonu için: kan kültürü, balgam kültürü, hasta mekanik ventilatöre bağlı ise BAL veya mini-BAL alınması; idrarda Legionella spp. ve pnömokok antijeni araştırılması (Kanit düzeyi II), plevral sıvı varsa plevral sıvı kültürü (Kanit düzeyi I) önerilmiştir⁽²³⁾.

Solunum yolu virusleri, *Mycoplasma*, *Chlamydia* ve *Legionella* gibi atipik mikroorganizmalar ile infeksiyonların tanısında serolojik testler yapılabilir. Solunum yolu virüsleri için nazal aspirat veya nazofarengeal sürüntü örneklerinde DFA (Direkt Floresan Antikor) gibi antijen tanımlama testleri kullanılmaktadır. Bunlar dışında *Legionella pneumophila* ve *S. pneumoniae* için idrarda çözünür antijen saptama testleri bulunmaktadır. Bu testlerin özellikle bakteriyemik hastalarda kan kültürüne göre spesifite ve sensitivitesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir⁽²⁴⁾. *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* gibi atipik etkenlerin izolasyonunda serumda antikor saptanmasına yönelik serolojik testler kullanılmaktadır. Ancak bunlar akut dönemde IgM antikorlarının; konvalesan dönemde ise IgG antikor titrelerinin dört kat artışının gösterilmesine dayanır. Antikorların geç dönemde oluşması nedeniyle serolojik testlerin erken tanıda yararı sınırlıdır. Ağır olgularda, özellikle viral ve atipik etkenlerin tanımlanmasında PCR vb. moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır.

TEDAVİ

Ağır TGP olgularının çoğunda solunum yetmezliği yanında multiorgan yetmezliği tablosu eşlik eder ve antibiyoterapi, solunum desteği (oksijen, NIMV, IMV,

ECMO, ECCO2R vb.) yanında dolaşım desteği (sıvı replasmanı, vazopressor, inotropik ajan, vb), böbrek replasman tedavisi ve diğer destek tedavileri (nutrisonel destek, gastrik ülser ve DVT profilaksisi, göğüs fizyoterapisi vb.) gerektirir.

TGP'de antibiyotik tedavisine mümkün olan en kısa zamanda başlanması önerilmektedir^(14,23). Ancak ilk antibiyotik başlama zamanının ciddi TGP'de prognoza etkisi konusunda çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Simonetti ve arkadaşlarının yaptığı ve 1274 toplum kökenli pnömoni hastasında, tedaviye başlama zamanının klinik sonuçlarını araştıran çalışmada: dört ve sekiz saatten önce antibiyotiğe başlamanın 30 günlük mortaliteye etkisi olmadığı gösterilmiştir⁽²⁵⁾. Houck ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise: antibiyotik tedavisine ilk dört saat içinde başlanılmasının mortaliteyi ve hastanede kalış süresini kısalttığı sonucuna varılmıştır⁽²⁶⁾.

Türk Toraks Derneği TGP Tanı Tedavi Uzlaşı Raporuna göre: toplumda gelişmiş pnömoniler, yaş, komorbidite varlığı, PSI (Pneumonia Severity Index) ve CURB-65 skorlamasına göre üç alt gruba ayrılmıştır. Yapılan değerlendirme ile hastanın hangi gruba dahil olduğu belirlenmeli ve hastanın nerede (ayaktan, hastaneye yatırılarak, yoğun bakım ünitesinde) tedavi edileceğine karar verilmelidir. Tablo 4'te belirtilmiş olan olası etkenler gözönünde bulundurularak antibiyoterapisi düzenlenmelidir.

Ciddi TGP'li olgular yoğun bakım ünitesinde takibi gereken ve Grup III kategorisinde değerlendirilmesi gereken hasta grubudur. Bu gruptaki hastalar Pseudomonas infeksiyonu riski olmayanlar (Grup IIIA) ve Pseudomonas riski olanlar (Grup IIIB) olarak iki gruba ayrılmışlardır. Grup IIIA'da daha çok *S. pneumoniae*, *Legionella* türleri, *H. influenzae*, enterik gram-negatif çomaklar, *S. aureus*, *M. pneumoniae* ve virüsler etken olarak saptandığından tedavide parenteral antipseudomonas olmayan üçüncü kuşak

Tablo 6. TGP'de etkenlerin gruplara göre dağılımı.

Grup I	Grup II	Grup III
Ayakta tedavi Hastaneye yatış ölçütleri yok CURB-65 < 2 PSI I-III a. Değiştirici faktör yok b. Değiştirici faktör var	Klinikte tedavi Yoğun bakıma yatış ölçütleri yok CURB-65 ≥ 2 PSI IV-V	Yoğun Bakım Biriminde Tedavi Yoğun bakım birimine yatırılma ölçütleri var a. Pseudomonas riski yok b. Pseudomonas riski var
Grup IA • <i>S. pneumoniae</i> • <i>M. pneumoniae</i> • <i>C. pneumoniae</i> (Tek başına veya karma enfeksiyon* şeklinde) • <i>H. influenzae</i> • Virüsler • Diğerleri Grup IB • <i>S. pneumoniae</i> • <i>M. pneumoniae</i> • <i>C. pneumoniae</i> • Karma enfeksiyon • <i>H. influenzae</i> • Enterik gram-negatif basiller • Virüsler • Diğerleri	Grup II • <i>S. pneumoniae</i> • <i>H. influenzae</i> • <i>M. pneumoniae</i> • <i>C. pneumoniae</i> • Karma enfeksiyon • Enterik gram-negatif basiller • Anaeroblar • Virüsler • <i>Legionella</i> spp. • Diğerleri • <i>S. aureus</i>	Grup IIIA • <i>S. pneumoniae</i> • <i>Legionella</i> spp. • <i>H. influenzae</i> • Enterik gram-negatif basiller • <i>S. aureus</i> • <i>M. pneumoniae</i> • Virüsler • Diğerleri
		Grup IIIB <i>P. aeruginosa</i> + Grup A'daki patojenler

*Karma enfeksiyon (bakteri+bakteri/atipik patojen).

sefalosporinler (seftriakson, seftizoksım, sefodizim, sefotaksim) veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin (ampisilin/sulbaktam) önerilir^(14,23). Kliniği kötü ve hızlı seyirli olan, radyografisinde bilateral yaygın tutulum, abse, pnömatosel gibi stafilkoksik enfeksiyon düşündürülen durumlarda beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin (ampisilin/sulbaktam) sefalosporinlere tercih edilmelidir. Grup IIIB'deki hastalar pseudomonas riski olduğundan önerilen tedavi, antipseudomonal bir beta-laktam antibiyotiğe aminoglikozid veya kinolon (siprofloksasin 1500 mg/gün) eklenmesidir. Kinolon kullanılmayan hastalarda tedaviye makrolid eklenmelidir.

Bazı özel durumlarda bu önerilen antibiyotik tedavisi değiştirilebilir. Hastada aspirasyon şüphesi olduğunda tedaviye klindamisin ya da karbapenem grubu antibiyotikler eklenebilir. Metisilin dirençli *S. aureus* şüphesinde ya da laboratuvar olarak kanıtlandığı durumlarda tedaviye vankomisin ya da linezolid eklenmesi uygun olacaktır⁽²⁷⁾. İnfluenza virüs söz konusu ise IDSA/ATS rehberine göre özellikle semptomların başlangıcından itibaren ilk 48 saat içinde oseltamivir ya da zanamivir önerilmektedir.

Etken mikroorganizmanın *Legionella* olması olasılığına karşılık tedavinin makrolid içermesi önemlidir. Arancibia ve arkadaşları ciddi TGP etyolojisinde *Legionella*'nın öneminin araştırıldığı bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada literatür ile uyumlu olarak ciddi pnömonide *Legionella*, *S. pneumoniae*'dan sonra ikinci en sık rastlanan etyolojik ajan olarak saptanmıştır⁽²⁸⁾. İlave olarak *Legionella*'nın hiponatremi ile sık birlikteliği ve diğer etyolojik ajanlara göre daha çok oranda multiorgan yetmezliğine sebep olduğu vurgulanmıştır.

Makrolidlerin ciddi TGP'li hastalarda mortalite üzerine etkisinin araştırıldığı bir meta-analizde makrolid içeren tedavilerde, içermeyenlere göre anlamlı oranda daha düşük mortalite saptanmıştır⁽²⁹⁾. Dört prospektif ve 12 retrospektif çalışmanın incelendiği bir meta-analizde beta-laktam monoterapisi ile beta-laktam ve makrolid kombine tedavisi karşılaştırılmış ve kombine tedavi, hospitalize TGP'li hastalarda daha efektif olarak bulunmuştur. Ayrıca, tedaviye makrolid eklenmesinin mortalitede önemli ölçüde düşüş sağladığı saptanmıştır⁽³⁰⁾.

TGP tedavisinde antibiyoterapiye ne kadar devam edileceği hakkında üzerinde uzlaşmış net bir süre yoktur. Antibiyoterapi sonrasında en geç 72 saat içinde ateşin düşmesi ve dördüncü günde CRP değerinin asgari %50 azalması tedaviye cevap ve uygun prognozu yansıtır. Radyolojik gerileme iki-dört haftada ancak tamamlanır ve ağır pnömoni olgularında altı-sekiz haftaya kadar uzayabilir. Antibiyoterapiye yanıt veren ağır pnömonilerde, tedavinin 14-21 güne tamamlanması önerilmektedir. Klinik stabilite sağlandığında oral tedaviye geçilip; hasta, ayaktan tedavi ve takip edilebilir.

Son dönemlerde ciddi pnömoni tedavisinde antibiyoterapinin yanında steroid kullanımının etkilerini araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Bu rehberlere girmemiş tartışmalı bir konu olmakla birlikte; tedaviye steroid eklenmesinin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Steroidler, çok güçlü antiinflamatuvar ajanlar olmasına karşın; sepsis ve ARDS gibi ağır stres durumlarında adrenokortikal aksın baskılanmasına neden olarak adrenal yetmezlik gelişebilmektedir. Antibiyoterapiye yanıtsız ateş, hipoglisemi, hiponatremi, açıklanamayan kan basıncı düzensizlikleri, hiperdinamik şok gibi durumlarda adrenal yetmezlikten şüphelenilmesi gereklidir^(31,32).

Torres ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada, 120 ciddi TGP tanısı konulan hasta, kontrol grubu ve plasebo grubu olarak ayrılmışlar ve kontrol grubuna beş gün boyunca 12 saatte bir 0.5 mg/kg methylprednisolone uygulanmıştır. Tedavi sırasında şok gelişimi, mekanik ventilasyon ihtiyacı, ilk 72 saatte ölüm olması ve radyolojik progresyon gibi tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilebilecek durumlar, kontrol grubunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha az gözlenmiş ve yine kontrol grubunda CRP, IL-10 gibi inflamatuvar sitokinlerde daha hızlı düşüş saptanmıştır⁽³³⁾. Tagami ve arkadaşları mekanik ventilatör uygulanan pnömoni hastalarda tedaviye düşük doz steroid eklenmesinin 28 günlük mortalitede istatistiksel olarak anlamlı azalma sağladığını göstermişlerdir⁽³⁴⁾.

Ciddi toplumda gelişmiş pnömoni tanılı yetişkinlerde steroid tedavisinin etkinliği ve güvenliğinin araştırıldığı bir meta-analizde, tedavide steroid kullanımının; mortalite, ARDS ve mekanik ventilatör ihtiyacı gelişiminde azalma sağladığı; beş günden fazla kullanımının daha efektif olduğu ve hastanede kalış süresinin azalttığı saptanmıştır. Hiperglisemi ve gastrointestinal hemoraji gibi steroidlerin korkulan yan etkilerinin görülme sıklığının artmadığı gözlenmiştir⁽³⁵⁾.

TANI ve TAKİPTE İNFEKSİYON BELİRTEÇLERİ

Prokalsitonin

Sağlıklı bireylerde serumda bulunmayan, tiroidden salgılanan kalsitoninin öncü proteindir. Bakteriyel enfeksiyonlarda enfeksiyonun şiddeti ile doğru orantılı olarak serum düzeyleri yükselir. Özellikle bakteriyel-viral enfeksiyon ayırıcı tanısında ve antibiyotik tedavisinin kesilme zamanına karar vermede yararlanılabilecek bir parametredir⁽³⁶⁾. Yüksek prokalsitonin düzeyleri, hastalığı şiddeti, mortalite, yoğun bakım ihtiyacı ve komplikasyon gelişme olasılığı ile ilişkili bulunmuştur^(37,38). Günal ve arkadaşlarının sepsisli hastalarda yaptığı çalışmada; aralıklarla ölçülen serum PCT düzeylerinin sepsisli hastaların prognozunu belirlemede anlamlı olduğu, hastaların prognozunu belirlemede sepsis tanısı konulan birinci günden sonra beşinci gün tekrar PCT değerine bakılmasının daha değerli olabileceği düşünülmüştür⁽³⁹⁾.

CRP (C Reaktif Protein)

CRP özellikle IL-6 olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin uyarısı sonucu karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Sağlıklı kişilerde serum düzeyi çok düşük iken; inflamasyon durumunda hızla artar. Ölçümünün kolay ve ucuz olması rutin kullanımını kolaylaştırmaktadır. Bruns ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile ciddi TGP'li hastalarda ilk bir hafta içinde ardışık CRP ölçümlerinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Takibin üçüncü gününde CRP seviyelerinde < %60 veya yedinci gününde < %90 düşüş olan hastalarda ampirik tedavinin uygun olmama olasılığı dört-yedi kat yüksek bulunmuştur⁽⁴⁰⁾. Almirall ve arkadaşlarının ciddi TGP'li hastalar üzerinde yaptığı başka bir çalışmada yüksek CRP düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon bulunmuş; ek olarak *S. pneumoniae* ve *Legionella* enfeksiyonlarında diğer patojenlere oranla daha yüksek CRP düzeyleri tespit edilmiştir⁽⁴¹⁾.

D Dimer

Trombüsün fibrinolizisi sırasında açığa çıkan fibrin yıkım ürünüdür. Ciddi sepsis serum düzeyini yükselten bir çok sebepten biridir. TGP'li hastalarda D-Dimer düzeyi ile hastalığın şiddeti ve mortalite oranları yakın ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, hastalığın ağırlığının ölçümünde PSI (Pneumonia Severity Index) ile D-Dimer arasında doğrusal ilişki saptanmıştır⁽⁴²⁾.

KOMPLİKASYONLAR

Ciddi TGP seyri sırasında akciğere ait ve akciğer dışı komplikasyon gelişme riski yüksektir. Plevral efüz-

yon-ampiyem, kaviter lezyon ve apse, ARDS en sık gözlenen akciğer komplikasyonlarıdır. Plevral efüzyon ve ampiyem hastaların %60'ından fazlasında gelişir. *S. aerius*, gram-negatif basiller, Nokardia gibi mikroorganizmaların etken olduğu durumlarda kavite ve apseleşme sık görülür. Akciğer dışı komplikasyon olarak en sık gözlenenler septik şok, renal ve hepatik yetmezlik, koagülopati, ensefalopati, menenjit ve konvülsiyondur⁽³⁾.

KAYNAKLAR

1. I. Rivero-Calle, J. Pardo-Seco, P. Aldaz, D. et al. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC Infectious Diseases* 2016; 16:645.
2. Agnar Bjarnason, Johan Westin, Magnus Lindh, et al. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community Acquired Pneumonia: A Population-Based Study. *Infectious Diseases Society of America* 2018 Feb; 5(2).
3. AJ Morgan MBChB MRCP FRCA FFICM1 and AJ Glossop BMedSci BM BS MRCP FRCA DICM FFICM2. Severe community-acquired pneumonia. *British Journal of Anaesthesia*. 2016;16 (5): 167-172.
4. Beatriz Montull, Rosario Menendez, Antoni Torres, et al. Predictors of Severe Sepsis among Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *PLOS ONE* 2016 doi:10.1371/ January 4
5. Mousa Elshamly, Mohamed O. Nour, Abdelmaaboud M.M. Omar. Clinical presentations and outcome of severe community acquired pneumonia. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2016; 65, 832-839.
6. Ali Khawaja, Ali Bin Sarwar Zubairi, Fahad Khan Durrani, Afia Zafar. Etiology and outcome of severe community acquired pneumonia in immunocompetent adults. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13:94.
7. Ziad A. Memish, Malak Almasri, Abdulhafeez Turkestani, Ali M. Al-Shangiti, Saber Yezli. Etiology of severe community-acquired pneumonia during the 2013. *International Journal of Infectious Diseases* 2014; 25:186-190.
8. M. Woodhead. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002; 20: 36, 20s-27.
9. K.Z. Vardakas, D.K. Matthaiou, M.E. Falagas. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community acquired MRSA pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 34: 1148-1158.
10. Olli Ruuskanen, Elina Lahti, Lance C Jennings, David R Murdoch. Viral pneumonia. *Lancet* 2011; 377: 1264-75.
11. David S.-C. HUI. Review of clinical symptoms and spectrum in humans with influenza A/H5N1 infection. *Respirology* 2008;13:10-13.
12. Woo Hyun Cho, Yun Seong Kim, Doo Soo Jeon et al. Outcome of Pandemic H1N1 Pneumonia: Clinical and Radiological Findings for Severity Assessment. *Korean J Intern Med* 2011;26:160-167.
13. Behice Kurtaran. MeRS-Co Virüs ve Diğer Ciddi Seyirli Viral Pnömoniler
14. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Ulaşım Raporu. *Türk Toraks Dergisi*, 2009; Cilt:10, Ek: 9.
15. Nagihan Durmuş Koçak, Mine Solakoğlu Uçar. Yatan Hastalarda Pnömoni Ağırlık İndeksi Kullanılarak Pnömoni Tipi ve Şiddetinin Takip Parametrelerine Etkisinin Karşılaştırılması. *Klimik Dergisi* 2013; 26(2): 58-63.
16. Güzin İlhan, Zeynep Karakaya, Pınar Yaşım Akyol, Fatih Esad Topal, Umut Payza. Acil serviste toplum kökenli pnömoni tanısı alan hastalarda PSI ve CURB-65 pnömoni skorlama sistemlerinin değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2017; Volume: 39, Number: 3, 586-596.
17. Hui Fang Lim, Jason Phua, Amartya Mukhopadhyay et al Tow Keang Lim. IDSA/ATS minor criteria aid pre-intensive care unit resuscitation in severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2014; 43: 852-862.
18. A. Singanayam, J.D. Chalmers, A.T. Hill. Severity assessment in community-acquired pneumonia: a review. *Q J Med* 2009; 102:379-388.
19. Patrick G. P. Charles, Rory Wolfe, Michael Whitby, et al. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47:375-84.
20. Pedro P. Espana, Alberto Capelastegui, Inmaculada Gorordo, Cristobal Esteban, Mikel Oribe, Miguel Ortega, Amaia Bilbao, Jose M. Quintana. Development and Validation of a Clinical Prediction Rule for Severe Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1249-1256.
21. Dr. Smita Mohanty, Dr. Varun Babu Hariendra Babu. Comparative Study of Newer Prognostic Scoring Systems in Predicting Severity in Community Acquired Pneumonia in Hospitalized Patients *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016; 15: 146-152.
22. Feza Bacakoğlu. Yoğun Bakım Gerekiren Ağır Toplum Kökenli Pnömoni. *Yoğun Bakım Derg* 2010; 1: 25-30.
23. Lionel A. Mandell, Richard G. Wunderink, Antonio Anzueto, et al Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:S27-72.
24. Dr. Zeynep Gülay. Toplum Kökenli Pnömoni Tamsında Mikrobiyolojik İncelemelerin Yeri ve Önemi. *İç Hastalıkları Dergisi* 2007; 14(4): 195-205
25. A. Simonetti, D. Viasus, C. Garcia-Vidal, J. et al Timing of antibiotic administration and outcomes of hospitalized patients with community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 1149-55.
26. Peter M. Houck; Dale W. Bratzler; Wato Nsa; et al. Allen Ma; John G. Bartlett. Timing of Antibiotic Administration and Outcomes for Medicare Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 637-44.
27. Adamantia Liapikou, Catia Cilloniz. Severe community-acquired pneumonia: Severity and management. *Community Acquired Infection* 2015 Vol: 2 Issue: 1.
28. Francisco Arancibia, Claudia P. Cortes, Marcelo Valdes, Javier Cerda, Antonio Hernandez, Luis Soto, Antoni Torres. Im-

- portance of *Legionella pneumophila* in the Etiology of Severe Community-Acquired Pneumonia in Santiago, Chile. *CHEST* 2014; 145(2):290-296.
29. Sliġl, Wendy I. MD, MSc; Asadi, Leyla MD; Eurich, Dean T. PhD; Tjosvold, Lisa MLIS; Marrie, Thomas J. MD; Majumdar, Sumit R. MD, MPH. *Macrolides and Mortality in Critically Ill Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Critical Care Medicine*: February 2014; 42:2, 420–432.
 30. Wei Nie, Bing Li, Qingyu Xiu. *b-Lactam/macrolide dual therapy versus b-lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis*. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1441–1446.
 31. Dr. Erhan Tabakoġlu. *Aġır Pnömonide Steroid Tedavisi*. *Güncel Göġüs Hastalıkları Serisi* 2014; 2 (1): 48-51.
 32. Mehmet Çelik, Semra Aytürk. *Kritik Hastada Adrenokortikal (Dis) Fonksiyon (HastaÖ-AdrenalDurum)*. *Türkiye Klinikleri J Intensive Care-Special Topics* 2017;3(1):18-21.
 33. Antoni Torres, Oriol Sibila, Miquel Ferrer, et al. *Effect of Corticosteroids on Treatment Failure Among Hospitalized Patients With Severe Community Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response*. *JAMA* 2015; February17, Volume:313, Number: 7.
 34. Takashi Tagami, Hiroki Matsui, Hiromasa Horiguchi, Kiyohide Fushimi, Hideo Yasunaga. *Low-dose corticosteroid use and mortality in severe community-acquired pneumonia patients*. *Eur Respir J* 2015; 45: 463–472.
 35. Jirui Bi, Jin Yang, Ying Wang, et al. *Efficacy and Safety of Adjunctive Corticosteroids Therapy for Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults: An Updated Systematic Review and MetaAnalysis*. *PLOS ONE*. 2016; doi:10.1371, November 15.
 36. TÜSAD Eġitim Kitapları Serisi. *Pnömoni*. 2017; Ocak sayısı
 37. P. Schuetz, I. Suter Widmer, A. Chaudri, M. Christ-Crain, W. Zimmerli, B. Mueller. *Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia*. *Eur Respir J* 2011; 37: 384-92.
 38. Li Chen, Cong Feng, Jing Dong, et al. *Procalcitonin levels correlates with the pathogeny and severity of community acquired pneumonia: a meta-analysis*. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(7):13763-13772.
 39. Özgür Günel, Fatma Ulutan, Ünal Erkorkmaz. *Sepsisli Hastalarda Prokalsitoninin Prognostik Deġeri*. *Klinik Dergisi* 2011; 24(1): 31-5.
 40. A.H.W. Bruns, J.J. Oosterheert, E. Hak, A.I.M. Hoepelman. *Aġır Toplum Kökenli Pnömoni Takibinde Ardışık C-Reaktif Protein Ölçümlerinin Yararı*. *Eur Respir J* 2008; 32: 726–32.
 41. Jordi Almirall, Ignasi Bolibar, Pere Toran, et al. *Contribution of C-Reactive Protein to the Diagnosis and Assessment of Severity of Community Acquired Pneumonia*. *Chest* 2004;125:1335-1342.
 42. Desa Nastasijevic Borovac, Tatjana Radjenovic, Petkovic, et al. *Role of D-dimer in predicting mortality in patients with community-acquired pneumonia*. *Med Glas* 2014; 11(1):37-43.