





Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):221-231

doi: 10.26559/mersinsbd.871427

Toplum kaynaklı pnömoni tanısı ile yoğun bakıma yatırılan erişkin hastalarda antibiyotik kullanımı ve mortalite oranları

 Havva Kubat¹,  Arzu Pınar²,  Halime B. Şahin Eker³,  S. Dilek Öztoprak Hacıoğlu⁴

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Farmakoloj AD

²Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD

³Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları AD

⁴Adana Sağlık Müdürlüğü, Selahattin Eyyübi Sağlıklı Hayat Merkezi Halk Sağlığı AD

Öz

Amaç: Pnömoni, sık rastlanan hastalıklar arasında yer almakta, önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu çalışma, yoğun bakım gerektiren toplum kaynaklı pnömoni tanılı tedavi edilebilen ve tedaviye yanıt alınamayan hasta profilini belirleyerek, etkin tedavi protokollerinin oluşturulmasına katkı sağlamak amacıyla yapılmıştır. **Yöntem:** Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde toplum kaynaklı pnömoni tanısı ile yoğun bakıma yatırılan 100 erişkin hastanın dosyaları retrospektif incelenerek veriler kaydedilmiştir. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların %30'u kadın, %70'i erkektir. Hastaların sağkalım oranı %75.0, ölen hastaların yaş ortalaması 74.4±13.5 yıl, iyileşen hastaların yaş ortalaması 66.6±18.2 yıl bulunmuştur. Hastaların %95'inin bir veya birden fazla kronik hastalığının olduğu kaydedilmiştir. Hastaların %59'unda ampirik başlanan antibiyotik tedavisine devam edildiği, %41'inde antibiyotiğin değişik nedenlerden dolayı değiştirildiği, en fazla antibiyotik değiştirilme nedeninin serum C-reaktif protein seviyesindeki artış olduğu gözlenmiştir. Hastaların %31'inde balgam ve aspirat kültür örneklerinde üreme saptanmıştır. Hastaların %81'ine kombine antibiyotik tedavisi, %19'una tekli antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Ampirik antibiyotik olarak en fazla seftriakson+moksifloksasin veya levofloksasin kombine tedavisi uygulanmıştır. Hastaların %78'inde bilateral akciğer tutulumu, %39'unda plevral efüzyon geliştiği kaydedilmiştir. Ardışık üç gün ölçülen serum C-reaktif protein düzeylerinde %70 azalma, serum beyaz küre düzeylerinde %67 azalma saptanmıştır. Serum C-reaktif protein ve beyaz küre düzeylerinde azalma saptanan hastalarda mortalite anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$). **Sonuç:** Bu çalışmada toplum kaynaklı pnömoni tanılı hastaların klinik ve laboratuvar özellikleriyle mortalite ilişkisi incelenmiştir. İleri yaş, kültürde üreme, herhangi bir nedenle ampirik başlanan antibiyotiğin değiştirilmesi, C-reaktif protein ve beyaz küre değerlerinde azalma olmaması, interstisyel akciğer hastalığının olması pnömonide mortaliteyi arttıran faktörler olarak ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: Toplum kaynaklı pnömoni, ampirik antibiyotik, mortalite

Yazının geliş tarihi: 01.02.2021

Yazının kabul tarihi: 05.04.2021

Sorumlu yazar: Havva Kubat, Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Yüreğir/Adana, Tel:03224559000, e-posta:havvakubat@gmail.com

Antibiotic use and mortality ratios in adult patients in intensive care with the diagnosis of community-acquired pneumonia

Abstract

Aim: Pneumonia is one of the most common diseases and causes significant morbidity and mortality. This study was conducted in order to contribute to the creation of effective treatment protocols by determining the profile of patients who can be treated with a diagnosis of community-acquired pneumonia requiring intensive care and who do not respond to treatment.

Method: The data of 100 adult patients who were hospitalized in the intensive care unit with the diagnosis of community-acquired pneumonia in Adana City Training and Research Hospital were retrospectively analyzed then recorded. **Results:** Of the patients participating in the study, 30% were female and 70% were male. The survival rate of the patients was 75.0%, the mean age of the patients who died was 74.4±13.5 years, and the mean age of the patients who recovered was 66.6±18.2 years. It was noted that 95% of the patients had one or more chronic diseases. It was determined that empirical antibiotic treatment was continued in 59% of patients, antibiotics were changed for various reasons in 41%, and the most common reason for changing antibiotics was the increase in serum C-reactive protein level. Growth was detected in sputum and aspirate culture samples in 31% of the patients. Combined antibiotic therapy was started in 81% of the patients, and single antibiotic therapy was started in 19%. The most commonly used empirical antibiotic is ceftriaxone+moxifloxacin or levofloxacin combined therapy. Bilateral lung involvement was noted in 78% of the patients, and pleural effusion developed in 39%. A 70% decrease was found in serum C-reactive protein levels and a 67% decrease in serum white blood cell levels measured for three consecutive days. Mortality was found to be significantly lower in patients with decreased serum C-reactive protein and white blood cell levels ($p<0.001$, $p=0.001$, respectively). **Conclusion:** In this study, the relationship between clinical and laboratory features and mortality in patients diagnosed with community-acquired pneumonia was investigated. Advanced age, growth in culture, changing the antibiotic initiated empirically for any reason, lack of decrease in C-reactive protein and white blood cell values, presence of interstitial lung disease have been shown as factors increasing mortality in pneumonia.

Keywords: Community-acquired pneumonia, empirical antibiotic, mortality

Giriş

Pnömoni, akciğer parankiminin inflamasyonudur.¹ Toplum kaynaklı pnömoni (TKP); bilinen bir immun yetmezliği olmayan kişide, günlük yaşam sırasında gelişen veya başka bir deyişle hastane dışında ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanmaktadır.² Türkiye’de alt solunum yolu enfeksiyonları tüm ölüm nedenleri arasında beşinci sırayı alırken, enfeksiyonlara bağlı ölüm nedenleri arasında birinci sırayı almaktadır.³ TKP’ler, ayaktan tedavi edilebilmekle birlikte zaman zaman ağır seyredabilen, hastaneye yatışı gerektiren önemli bir sağlık sorunu haline gelebilmektedir.⁴ Hastanede yatarak tedavi gören, özellikle yoğun bakım desteği gerektiren pnömoni hastalarında mortalite %50-55 lere ulaşabilmektedir.⁵ TKP’lerin %50’sinden fazlasında spesifik etken saptanamamaktadır. Bu durum ampirik antibiyotik tedavisini zorunlu hale getirmektedir.²

TKP’lerde fizik muayene ve akciğer grafisinde infiltrasyon görülmesi tanı konması için yeterli olmaktadır.⁴ TKP tanısı konulduktan sonra, antimikrobiyal tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanması önerilmektedir.⁶ TKP’li hastalarda serum C-reaktif protein (CRP) ve beyaz küre (WBC) düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir.³ Serum CRP ve WBC enfeksiyon, inflamasyon ve travmaya yanıt olarak kanda artan, klinikte en çok kullanılan akut faz reaktanlarıdır. CRP, karaciğerde sentezlenen bir proteindir, sağlıklı bireylerin serumunda çok az bulunmaktadır (1 mg/L den az) ve değeri gün içinde değişiklik göstermemektedir.⁷ CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından dört saat sonra yükselmeye başlar, yarı ömrü dört-yedi saat olup inflamasyon sonlandığında üç-yedi gün içinde normal seviyesine dönmektedir.² Bakteriyel enfeksiyonlarda 150 mg/L’yi aşabilmektedir. TKP’li hastalarda yükselen

serum CRP ve WBC düzeyleri pnömoninin etkeni hakkında kesin bilgi vermemektedir.³ Ardışık ölçümlerde sürekli yüksek veya yükselmekte olan serum CRP düzeyleri antibiyotik tedavisindeki yetersizliği veya enfektif bir komplikasyonu düşündürmektedir.⁶

Bu çalışma, yoğun bakımda yatarak tedavi gerektiren, TKP tanıli hastaların bulgularını retrospektif inceleyerek tedavi edilebilen ve tedaviye yanıt alınamayan hasta profilimizi belirlemek, etkin tedavi protokollerinin oluşturulmasına katkı sağlamak amacıyla yapılmıştır.

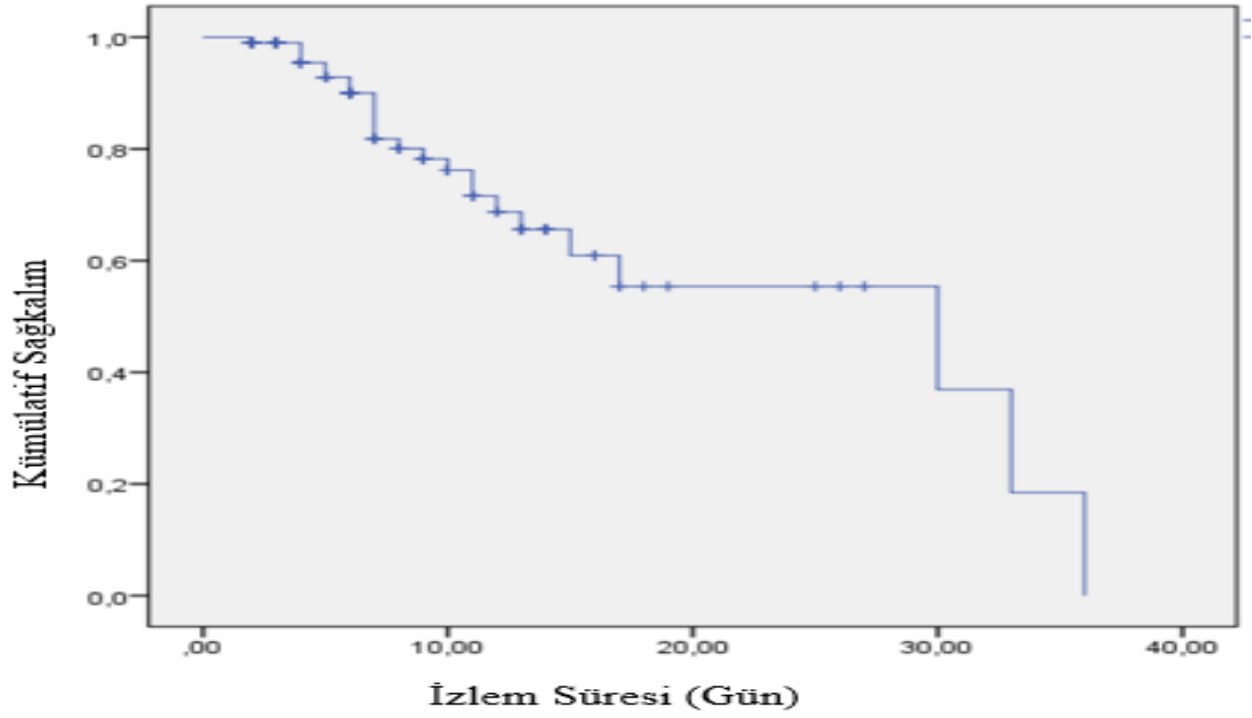
Yöntem

Ülkemizde toplum kaynaklı pnömoni tanısı ile yoğun bakıma yatışı yapılan erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda mortalite sıklığı %42 ile %60 arasında değişmektedir.^{5,6} Bu nedenle literatüre uygun olarak çalışmaya alınması gereken en az örnek büyüklüğü OpenEpi Version 3.01 programında ortalama mortalite sıklığı sıklığı %50, sapma %7 alınarak, %80 güç ve %95 güven aralığı (GA)'nda 100 olarak hesaplanmıştır.⁸ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Ocak 2018-Ekim 2019 tarihleri arasında, TKP tanısı ile yoğun bakımda yatarak tedavi gören 201 hastadan verileri tam olan rasgele 100 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlanmıştır (tarih: 03.06.2020 karar no:895). 18 yaş altındaki, hastane kaynaklı ve ventilatör ilişkili pnömoni tanıli hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırmacılar tarafından hasta dosyaları retrospektif taranarak hastaların yaşı, cinsiyeti, yoğun bakımda yattığı gün sayısı, kronik hastalık varlığı, ampirik başlanan antibiyotik, ampirik olarak başlanan antibiyotigin değiştirilme durumu ve değiştirilme nedeni, hastaların yoğun bakıma yatışlarının birinci, ikinci, üçüncü gününde ölçülen serum CRP ve WBC düzeyleri, toraks tomografisinde (BT) akciğer tutulum durumu, plevral efüzyon varlığı, balgam ve aspirat

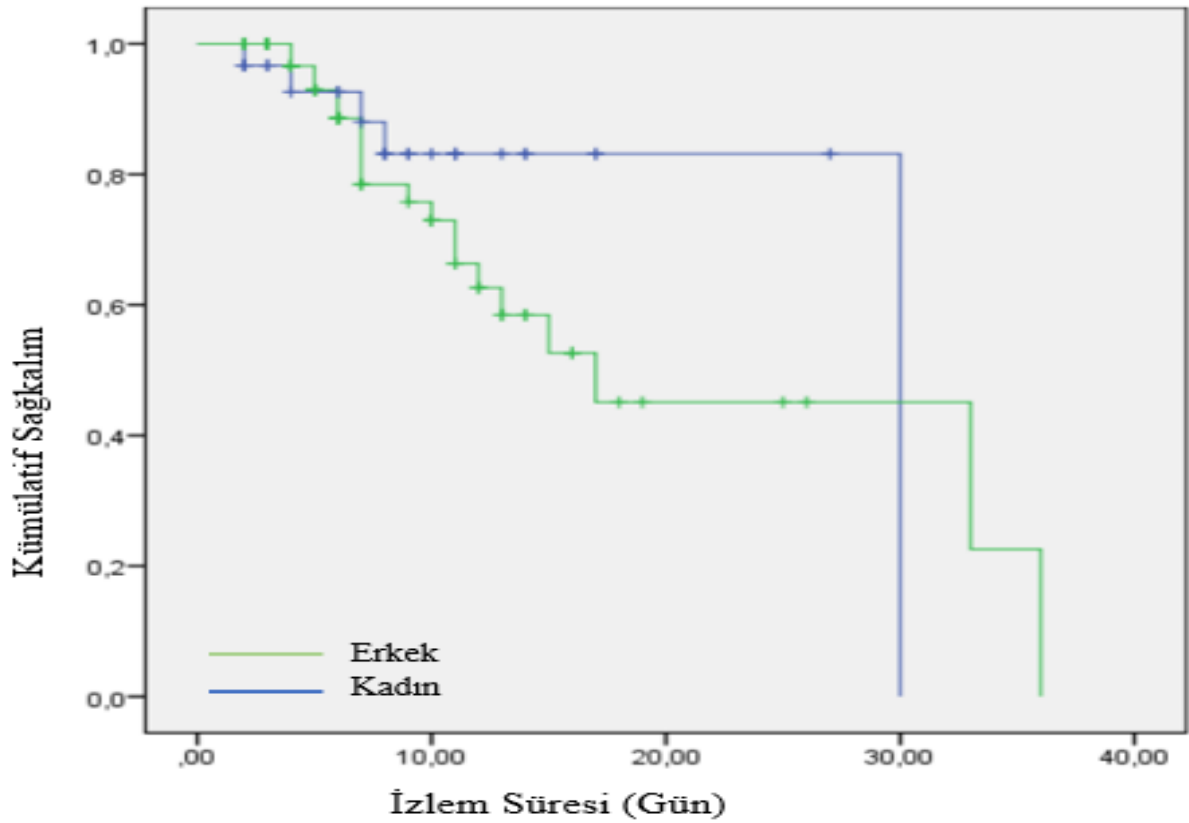
kültüründe üreme durumu ve üreyen mikroorganizma, tedavi ya da exitus durumu kaydedilmiştir. Tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde dağılımlarıyla sunulmuştur. Sürekli veriler ortalama, standart sapma (SS), en küçük ve en büyük değerleriyle sunulmuştur. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında parametrik koşullar sağlanmadığından Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Tekrarlayan üç ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında parametrik koşullar sağlandığında bağımlı gruplarda varyans analizi, parametrik koşullar sağlanmadığında ise Friedman varyans analizi kullanılmıştır. Varyans analizlerinin anlamlı çıktığı durumlarda farkın hangi ölçüm değerlerinden kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmesiyle bağımlı gruplarda t testi ve Bonferroni düzeltmesiyle Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. Ayrıca Kaplan Meier Sağ Kalım analizi yapılarak sağ kalım oranları ve ortalama sağ kalım süreleri hesaplanmıştır. Bonferroni düzeltmesiyle yapılan testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.001$, diğer testlerde ise $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Araştırmaya 30 kadın (%30), 70 erkek (%70) olmak üzere 100 TKP tanıli hasta alınmıştır. Hastaların %25'i (n=25) ölümler, %75'i (n=75) iyileşmiştir. Sağkalım oranı %75.0, ortalama sağkalım süresi ise 22.7 ± 2.0 (%95 GA: 18.7-26.7) gün olarak bulunmuştur (Kaplan Meier analizi, şekil 1a). Sağkalım oranı kadınlarda %83.3, erkeklerde %71.4, ortalama sağkalım süresi kadınlarda 25.9 ± 2.1 (%95 GA: 21.7-30.0) gün, erkeklerde 21.2 ± 2.5 (%95 GA: 16.4-26.1) gün olup, kadınlarla erkeklerin sağkalım oranı ve ortalama sağkalım süreleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla $p=0.208$, tablo 1 ve $p=0.255$, şekil 1b)



Şekil 1a. Çalışma grubunun kümülatif sağkalım sonuçları



Şekil 1b. Cinsiyete göre kümülatif sağkalım sonuçları

Çalışmaya dahil edilen hastaların %95'inin (n=95) bir veya birden fazla kronik hastalığının olduğu, %5'inin (n=5) kronik hastalığının olmadığı, %3'ünün (n=3) madde bağımlısı olduğu kaydedilmiştir. Eşlik eden kronik hastalıklar incelendiğinde %35.8 (n=34) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), %32.6 (n=31) kronik nörolojik hastalık, %26.3 (n=25) kalp-damar hastalığı, %21.1 (n=20) endokrin ve metabolik hastalık, %9.5 (n=9) kronik böbrek hastalığı, %8.4 (n=8) malignite, %6.3 (n=6) astım, %5.2 (n=5) interstisyel akciğer hastalığı, %3.2 (n=3) psikiyatrik hastalık olmak üzere, %61 (n=61) hastada bir, %24 (n=24) hastada iki, %10 (n=10) hastada üç ve üzeri kronik hastalığın pnömoniye eşlik ettiği kaydedilmiştir. Bir ve daha az kronik hastalığı olanlar ile iki ve daha fazla kronik hastalığı olanların mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.465, tablo1). Eşlik eden kronik hastalık ile mortalite ilişkisine bakıldığında, interstisyel akciğer hastalığı dışındaki kronik hastalıkların mortaliteye etkisi saptanmamış olup, interstisyel akciğer hastalığı olanlarda (ölen %80.0 n=4/5), olmayanlara (ölen %22.1 n=21/95) göre ölüm sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.013).

Çalışmaya dahil edilen hastaların toraks BT'lerinde %39 (n=39) plevral efüzyon saptanırken, %61 (n=61) saptanmamıştır. Ölen ve sağ kalan hastaların plevral efüzyon görülme sıklığı arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.193, tablo1). Akciğer tutulum alanları %10 (n=10) sol, %12 (n=12) sağ, %78 (n=78) bilateral olarak raporlanmıştır. Ölen ve sağ kalan hastaların bilateral veya tek taraflı akciğer tutulumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.311, tablo1).

Hastaların balgam ve aspirat materyallerinden alınan kültür örneklerinde %31 (n=31) patojen ajan üremesi tespit edilirken, %69 (n=69) üreme olmamış, kültür sonucu normal solunum yolu florası olarak raporlanmıştır. Kültürde üreyen patojen en fazla *psödomonas aeroginosa* (%22.5, n=7) olmak

üzere, *asinetobakter baumannii* (%19.5, n=6), *candida* (%16.1, n=5), *klebsiella pnömoni* (%12.9, n=4), *escherichia coli* (%12.9, n=4), *aspergillus* (%6.4, n=2), *staphylococcus* (%6.4, n=2), *proteus mirabilis* (%3.2, n=1) üremesi tespit edilmiştir. Kültürde patojen ajan üreyen hastalar (n=31) arasında en çok ölümün *asinetobakter baumannii* üreyen hastalar (%16.1 n=5) olduğu tespit edilmiştir. Ölen hastaların örnek kültürlerinde patojen ajan üremesi, sağ kalan hastaların kültürlerindeki üremeden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.002, tablo1).

Ampirik başlanan antibiyotik tedavisine %59 (n=59) aynı antibiyotik ile devam edilirken, %41 (n=41) çeşitli nedenlerden dolayı değiştirilmiştir. Ampirik antibiyotiğin değiştirilme nedeni en fazla serum CRP artışı (%36.6, n=15) olmak üzere, akciğer filminde progresyon (%24.4, n=10), artan solunum güçlüğü (%26.8, n=11), kültürde mevcut tedaviye duyarlı olmayan etken üremesi (%22, n=9), serum WBC artışı (%9.8, n=4), hipotansiyon gelişmesi (%4.9, n=2), karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (%2.4, n=1), trombositopeni (%2.4, n=1) durumlarından bir veya birkaçı görülen hastalarda tedavi değiştirilmiştir. Ampirik antibiyotiğe devam edilen hastaların %91.5'i (n=54) iyileşmiş, %8.5'i (n=5) ölmüştür. Ampirik antibiyotiği değiştirilen hastaların %51.2'si (n=21) iyileşmiş %48.8'i (n=20) ölmüştür. Ampirik antibiyotiği değiştirilen hastalardaki mortalite oranı, değiştirilmeyenlere göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p<0.001, tablo 1).

Ardışık üç gün ölçülen serum CRP düzeylerinde %70 (n=70) azalma saptanırken, %30 (n=30) azalma olmamıştır. Serum CRP düzeylerinde azalma saptanan hastalarda mortalite anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0.001, tablo 1). Ardışık üç gün ölçülen serum WBC düzeylerinde %67 (n=67) azalma saptanırken, %33 (n=33) azalma olmamıştır. Serum WBC düzeylerinde azalma saptanan hastalarda mortalite anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.001, tablo 1).

Tablo1. Hastaların cinsiyet, klinik ve laboratuvar özellikleriyle mortalite ilişkisi

	Sağ (n=75)		Ölü (n=25)		p*
	n	%	n	%	
Kadın	25	83.3	5	16.7	0.208
Erkek	50	71.4	20	28.6	
Bir ve daha az kronik hastalığı olan	48	72.7	18	27.3	0.465
İki ve daha fazla kronik hastalığı olan	27	79.4	7	20.6	
Plevral effüzyon-var	32	82.1	7	17.9	0.193
Plevral effüzyon yok	43	70.5	18	29.5	
BT'de bilateral tutulum	56	71.8	22	28.2	0.311
BT'de sağ tarafta tutulum	11	91.7	1	8.3	
BT'de sol tarafta tutulum	8	80.0	2	20.0	
Kültürde üreme-var	17	54.8	14	45.2	0.002
Kültürde üreme-yok	58	84.1	11	15.9	
Antibiyotiğin değiştirilmesi-var	21	51.2	20	48.8	<0.001
Antibiyotiğin değiştirilmesi-yok	54	91.5	5	8.5	
CRP'de azalma-var	64	91.4	6	8.6	<0.001
CRP'de azalma-yok	11	36.7	19	63.3	
WBC'de azalma-var	57	85.1	10	14.9	0.001
WBC'de azalma-yok	18	54.5	15	45.5	

*Ki-kare testi yapılmıştır

Çalışmada en yaşlı hasta 93, en genç hasta 20 yaşında olmak üzere hastaların yaş ortalaması 68.6 ± 17.4 (20.0-93.0) yıl olarak kaydedilmiştir. Ölen hastaların yaş ortalaması (74.4 ± 13.5 yıl), iyileşen hastaların yaş ortalaması (66.6 ± 18.2 yıl)'ından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.041$, tablo 2). Hastaların yoğun bakımda yatış süresi en kısa 2 gün, en uzun 36 gün olmak üzere ortalama 9.1 ± 6.8 (2.0-36.0) gün, ölen hastaların ortalama yatış süresi (11.0 ± 9.1 gün) ile iyileşen hastaların ortalama yatış süresi (8.5 ± 5.8 gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.221$, tablo 2). Ölen ve sağ kalan hastaların birinci gün CRP (CRP 1) değerleri arasında fark bulunamamıştır ($p=0.540$, tablo 1). Ölen hastalarda ikinci gün CRP (CRP 2) ve üçüncü gün CRP (CRP 3) değerleri, sağ kalan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.015$, <0.001 , tablo 2). Ölen ve sağ kalan hastaların birinci gün WBC (WBC 1)

ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0.263$, tablo 2). Ölen hastalarda ikinci gün WBC (WBC 2), üçüncü gün WBC (WBC 3) değerleri, sağ kalan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.007$, <0.001 , tablo2).

Sağ kalan hastaların izlem süresince ölçülen birinci, ikinci, üçüncü gün serum CRP ve WBC değerleri karşılaştırıldığında ölçüm değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (Sırayla $F=13.443$, $p<0.001$ ve $F=12.657$, $p<0.001$). Farkın hangi ölçümlerden kaynaklandığını bulmak için Bonferroni düzeltmesiyle bağımlı gruplarda t testi yapılmış; CRP1 ile CRP2, CRP1 ile CRP3, CRP2 ile CRP3 değerleri arasında anlamlı ölçüde azalma saptanmıştır ($p<0.001$, tablo3). Bununla birlikte WBC1 ve WBC2 değerleri arasında anlamlı bir azalma görülmezken, WBC1 ile WBC3 ve WBC2 ile WBC3 ölçüm değerleri arasında anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır ($p<0.001$, tablo3).

Tablo2. İzlem sonunda sağ kalan ve ölen hastaların yaş, CRP ve WBC değerlerinin karşılaştırılması

	Sağ (n=75)			Ölü (n=25)			p*
	Ort. ± SS	Ortanca	En küçük- En büyük	Ort. ± SS	Ortanca	En küçük- En büyük	
Yaş (yıl)	66.6±18.2	70.0	20.0-92.0	74.4±13.5	78.0	41.0-93.0	0.041
Ortalama yatış süresi (gün)	8.5±5.8	7.0	2.0-27.0	11.0±9.1	7.0	2.0-36.0	0.221
CRP1 (mg/L)	115.2±93.4	102.0	3.92-354.0	115.3±68.2	114.0	19.0-267.8	0.540
CRP2 (mg/L)	92.1±82.7	73.0	2.0-373.0	153.6±114.8	130.0	12.0-451.0	0.015
CRP3 (mg/L)	72.6±79.5	41.0	2.0-440.0	157.4±111.8	159.0	10.0-451.0	<0.001
WBC1 (x10 ³ /µl)	12.8±5.1	13.0	3.8-30.9	14.8±5.6	13.1	7.0-27.0	0.263
WBC2 (x10 ³ /µl)	11.8±6.2	10.8	2.5-46.0	15.6±6.9	14.5	6.4-35.0	0.007
WBC3 (x10 ³ /µl)	10.5±5.9	9.4	2.0-46.0	16.6±7.6	14.5	5.9-35.0	<0.001

*Mann-Whitney U testi yapılmıştır.

Tablo3. Sağ kalan hastaların izlem süresince ölçülen birinci, ikinci, üçüncü gün CRP ve WBC değerlerinin karşılaştırılması

n=75	1. ölçüm	2. ölçüm	3. ölçüm	F	p*
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS		
CRP (mg/L)	115.2±93.3	92.2±82.7	72.6±79.5	13.443	<0.001
WBC(x10 ³ /µl)	12.8±5.1	11.8±6.2	10.5±5.9	12.657	<0.001

*Bağımlı gruplarda varyans analizi yapılmıştır.

Ölen hastaların izlem süresince ölçülen birinci, ikinci ve üçüncü gün serum CRP değerleri karşılaştırıldığında ölçüm değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.006, tablo 4). Farkın hangi ölçümlerden kaynaklandığını bulmak için Bonferroni düzeltmesiyle Wilcoxon işaretli sıralar testi yapılmış; CRP2 ve CRP3 değerleri arasında anlamlı bir artış görülmezken, CRP1 ile CRP2 ve CRP1 ile CRP3 ölçüm değerleri arasında anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (sırayla p=0.009, p=0.007, tablo4). Ölen hastaların izlem süresince ölçülen WBC1, WBC2 ve WBC3 değerleri karşılaştırıldığında ise ölçüm değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.428, tablo4).

Ampirik başlanan antibiyotik içerikleri incelendiğinde hastaların %81'ine (81/100) ikili antibiyotik tedavisi, %19'una (19/100) tekli Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2)

antibiyotik tedavisi başlandığı kaydedilmiştir. İkili antibiyotik tedavisi başlanan hastaların %75.3'ü (61/81) iyileşirken, %24.7'si (20/81) ölmüştür. Tekli antibiyotik başlanan hastaların %73.7'si (14/19) iyileşirken, %26.3'ü (5/19) ölmüştür. Tekli ve ikili antibiyotik tedavisi başlanan hastaların mortaliteleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (ki kare testi uygulanmıştır, p=0.883). Ampirik tedavi için başlanan antibiyotik içeriği en fazla seftriakson+moksifloksasin/levofloksasin olmak üzere (%53, 53/100), seftriakson+klaritromisin (%14, 14/100), piperasilin-tazobaktam+moksifloksasin/levofloksasin (%9, 9/100), seftriakson (%8, 8/100), moksifloksasin/levofloksasin (%6, 6/100), piperasilin-tazobaktam (%4, 4/100), imipenem/meropenem+moksifloksasin/levofloksasin (%2, 2/100) sefaperazon+levofloksasin

(%2, 2/100), sefotaksim+moksifloksasin (%2, 2/100), klaritromisin (%2, 2/100) olarak

kaydedilmiştir.

Tablo 4. Ölen hastaların izlem süresince ölçülen birinci, ikinci, üçüncü CRP ve WBC değerlerinin karşılaştırılması

n=25	1. ölçüm	2. ölçüm	3. ölçüm	p*
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
CRP (mg/L)	115.3±68.2	153.6±114.8	157.4±111.8	0.006
WBC(x10 ³ /µl)	14.8±5.6	15.6±6.9	16.6±7.6	0.428

*Friedman varyans analizi kullanılmıştır.

Tartışma

TKP, yılın her döneminde rastlanan ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır.² TKP tanılı hastalarda mortalite oranları ayaktan tedavi edilenlerde düşük iken, hastaneye yatış gerektiren, özellikle yoğun bakım desteği gerektiren hastalarda artmaktadır.⁶ Yoğun bakım tedavisi gerektiren TKP'li hastalarda mortalite oranları, önceki çalışmalarda geniş aralıklarda (%16.6-%55) bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda mortalite oranları önceki çalışmalarda bildirilen aralıkta olup, daha düşük veya daha yüksek mortalite oranı bildiren çalışmalar mevcuttur.^{9,10,11}

Pnömonide mortaliteyi etkilediği öne sürülen faktörler önceki çalışmalarda farklılık göstermektedir. TKP'nin erkeklerde daha sık görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir.⁶ Bizim çalışmamızda da bu çalışmaları destekler nitelikte yoğun bakımda tedavi gerektiren hastalarımızın çoğunun (%70) erkek olduğu kaydedilmiştir. Fakat cinsiyet ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kadınlarla erkekler arasında sağkalım oranı ve ortalama sağkalım süresi açısından da anlamlı fark bulunmamıştır.

Önceki çalışmalarda ileri yaşın pnömoni prognozunu kötü yönde etkilediği, mortalitenin ileri yaştaki hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir¹⁰. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, ölen hastaların yaş ortalaması sağ kalan hastaların yaş ortalamasından anlamlı olarak yüksek bulunmuş, TKP'de yaş arttıkça mortalitenin arttığı bir kez daha kayıt altına alınmıştır.

Bu çalışmada TKP'li hastaların yoğun bakımda yatış süreleri (9.1±6.8 gün), önceki çalışmalara (8.8 gün) benzer bulunmuştur. Hastaların yoğun bakımda yatış süresinin mortaliteye etkisi saptanmamıştır.

Önceki çalışmalarda pnömonide altta yatan hastalıkların mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir.² Bizim çalışmamızda da ölen hastaların tamamında en az bir kronik hastalığın pnömoniyeye eşlik ettiği kaydedilmiştir. Ancak bir kronik hastalığı bulunan TKP'li hastalar ile iki ve daha fazla kronik hastalığı bulunanların mortalite oranları arasında istatistiksel olarak fark bulunamamış olup, TKP'de kronik hastalık sayısının artışı ile mortalite arasında ilişki saptanmamıştır. Kronik hastalıklar arasında Kolsuz M ve ark.⁹ çalışmasına benzer şekilde en sık KOAH, ikinci sırada nörolojik hastalık kaydedilmiştir.

Yapılan çalışmalarda TKP'de radyolojik olarak bilateral akciğer tutulumunun mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.⁹ Ancak bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. TKP'de plevral efüzyon gelişiminin mortaliteyi artırıcı etkisi saptanmamış olup önceki çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.⁹

TKP tanılı hastaların takibinde ardışık serum CRP ölçümleri rutin uygulama haline gelmiş ve CRP'in tedavi etkinliğini değerlendirmede klinisyenlere yardımcı bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır.¹³ Kolsuz ve ark.¹⁴ tarafından yapılan çalışmada, TKP tanılı mortal seyreden hastalarda, serum CRP düzeylerinin belirgin yükseklik

gösterdiği, serum CRP değerinin yüksekliği ile mortalitenin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Chalmers ve ark.¹⁵ hastaneye kabulde bakılana göre dördüncü günde bakılan serum CRP değerinde azalma olması durumunda, mortalite riskini daha düşük olarak saptamışlardır. Bruns ve ark.¹³ tarafından birinci ve üçüncü günlerde devam eden yüksek CRP seviyelerinin tedavi başarısızlığı ile ilişkili olduğu ve mortalite riskinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Doğan ve ark.² çalışmasında ölen hasta grubunda üçüncü günde bakılan serum CRP düzeylerinin yüksek olduğu, bu durumun uygun olmayan ampirik antibiyotik başlanması ile ilişkili olduğu, sürekli yüksek ve yükselen CRP düzeylerinin tedavi başarısızlığı, komplikasyon gelişimi ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, sağ kalan hastaların serum CRP değerleri arasında anlamlı azalma saptanması, ölen hastaların serum CRP değerleri arasında anlamlı artış saptanması, CRP değerinin mortalite tahmininde kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca ampirik başlanan antibiyotiği değiştirme nedenimiz en fazla CRP düzeyinin düşmemesi olarak tespit edilmiştir. Ancak serum CRP düzeylerini değerlendirirken CRP seviyelerinin etken patojen, hastaneye yatış öncesi antibiyotik kullanımı, inhalasyon steroidlerinin kullanımından etkilendiği gözönünde bulundurulmalıdır. Kortikosteroidlerin CRP üretimini baskıladığını gösteren çalışmaların yanısıra, CRP seviyelerini zaman içindeki düşüşünü etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹³ Bizim çalışmamızda bazı hastalarda serum WBC düzeyleri düşmeden, CRP düzeylerinin düşmesi, kortizon tedavisi başlanmasına bağlı olabilir. Ancak bu çalışmada kortizon kullanımı gözardı edilmiştir. Kortizon tedavisi alan ve almayan hasta grupları ayrılarak daha net değerlendirme yapılabilir.

Önceki çalışmalarda iyileşen hastalarda birinci ve dördüncü gün serum WBC değerleri karşılaştırılmış, WBC değerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.⁶ Bizim çalışmamızda sağ kalan hastaların serum WBC değerleri arasında anlamlı azalma saptanmış, ölen hastaların

serum WBC değerleri arasında fark bulunamamıştır.

Önceki çalışmalarda pnömonide antibiyotik tedavisine erken başlamanın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.² Bu nedenle etkenin izole edilmesini beklemeden ampirik tedavi başlanmalıdır. Ampirik başlanan antibiyotik Ulusal Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre seçilmelidir. Yoğun bakımda tedavi gerektiren tüm TKP olgularına parenteral üçüncü kuşak sefalosporin (seftriakson, sefotaksim) ile makrolid veya florokinolon başlanmalıdır. Klinik ve radyolojik olarak *stafilokok* infeksiyonu düşünüldüğünde ampirik tedavide sefalosporinler yerine beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin (ampisilin/sulbaktam) seçeneğine yer verilmelidir. *Psödomonas* türlerine bağlı TKP kuşkusu varsa antipsödomonal beta laktam antibiyotiğe (piperasilin-tazobaktam, tikarsilin/klavulanik asid, sefoperazon/sulbaktam, imipenem, meropenem) aminoglikozid veya kinolon eklenmelidir.¹⁷ Bizim çalışmamızda hastaların hepsinde rehberine uygun tedavi başlanmıştır. Önceki çalışmalarda kombinasyon tedavisinin monoterapi ile karşılaştırıldığında mortaliteyi düşürdüğü saptanmış, bu nedenle kombine ampirik antibiyotik tedavisi önerilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda tekli ve ikili antibiyotik tedavi başlanan hastaların mortalite oranları arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

TKP'lerde ampirik antibiyotiğin doğru seçimi mortaliteyi azaltmaktadır. İlk 72 saatte başlangıç tedavisi değiştirilmemelidir. Hastanın klinik durumunda kötüleşme varsa veya kullanılan tedavinin etkili olmadığı bir etken saptanmışsa tedavi daha erken değiştirilebilir.⁶ Bu çalışmada ampirik antibiyotiğe devam edilen hastalardaki iyileşme oranının, antibiyotiği değiştirilen hastalardaki iyileşme oranından anlamlı olarak fazla olması, *psödomonas aeruginosa*'ya bağlı pnömoni şüphesi taşıyan hastalara antipsödomonal antibiyotik (piperasilin tazobaktam) başlanan hastaların tamamının iyileşmiş olması, tanıda etken ajanın doğru tespiti ve başlangıçta uygun seçilen ampirik antibiyotiğin mortaliteyi

azalttığını, doğru ampirik antibiyotik seçiminin önemini göstermektedir.

Önceki çalışmalarda, TKP'lerin %50 sinden fazlasında spesifik etkenin saptanamadığı, yoğun bakım gerektiren TKP'de mikrobiyolojik tanı oranlarının %10-30 oranında olduğu bildirilmiştir.^{2,17} Bizim çalışmamızda TKP'li hastaların %31'inde balgam ve aspirat kültür örneklerinde üreme saptanmış, üreme saptanması ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. En sık saptanan patojenin önceki çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da *psödomonas aeroginosa* olduğu kaydedilmiştir.^{11,12} Yapılan çalışmaların çoğunda pnömoniden sorumlu mikroorganizmanın mortalite için risk faktörü olmadığı belirtilirken Fransa'da yürütülen çok merkezli bir çalışmada *Klebsiella pnömoniye* bağlı TKP'de mekanik ventilasyon ve mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur.^{17,18} Bizim çalışmamızda kültürde üreme saptanan hastalarda en çok ölüme neden olan patojenin *asinetobakter baumannii* olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun *asinetobakter baumannii*'nin ampirik başlanan antibiyotiğe dirençli olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu çalışmaya dahil edilen TKP tanılı üç madde bağımlısı hastadan birinin ölmesi, ölen hastanın yaşının genç olması ve ek kronik hastalığının olmaması, madde bağımlılığının pnömonide mortaliteyi arttırıcı faktör olduğunu düşündürmektedir, ancak bu konuda veri sayımız yeterli değildir.

Sonuç olarak çalışma TKP'li hastaların klinik ve laboratuvar özellikleriyle mortalite ilişkisine bakıldığında; cinsiyetin, yoğun bakımda yatış süresinin, bilateral akciğer tutulumunun, plevral efüzyon varlığının, ampirik antibiyotiğin tekli ya da ikili başlanmasının mortaliteye etkisi saptanmamıştır. Kültürde üreme olması, herhangi bir nedenle ampirik başlanan antibiyotiğin değiştirilmesi, serum CRP ve WBC değerlerinde azalma olmaması, interstisyel akciğer hastalığının olması mortaliteyi arttıran faktörler olarak ortaya konmuştur.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Yoğun bakıma yatış öncesi veya yatış sırasında intravenöz veya inhaler kortizon kullanımının kaydedilmemesi, kortizon kullanan ve kullanmayan hastaların beraber değerlendirilmesi çalışmamızın kısıtlılığıdır.

Çıkar çatışması/Mali destek: Bu çalışmada yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur. Mali destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Birinci Baskı, İstanbul: İstanbul Kitabevi; 2010:818-854.
2. Doğan B. Toplum kökenli pnömonide biyolojik belirteçlerin prognoz ve tedavinin izlemindeki önemi [uzmanlık tezi]. Eskişehir, Türkiye: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014.
3. Güzel EÇ, Fidan Ç, Güzel S, Paketçi C. Toplum kökenli pnömonili çocuklarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yeni bir biyobelirteç olarak C-reaktif protein (CRP)/ortalama trombosit hacmi (OTH) oranı. *Çukurova Med J*. 2017;42(3):451-458.
4. Tufan ZK, Canpolat GP, Bulut C, Hatipoğlu ÇA, Kınıklı S, Demiröz AP. Toplum kökenli pnömonili hastalarının takibi ve takipte kılavuzlara uygunluğun değerlendirilmesi. *Flora*. 2011;16(4):146-151.
5. Bülbül Y. Türkiye'de toplumda gelişen pnömoni verileri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2014;2(1):1-10.
6. Memoğlu M. Toplumdan kazanılmış pnömoni tanısıyla yoğun bakımda yatarak tedavi görmüş hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler [uzmanlık tezi]. Rize, Türkiye. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2018.
7. Meier-Evert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;47:426-430.

8. OpenEpi Version 3.01. https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm Erişim Tarihi: 29.05.2020.
9. Kolsuz M, Uçgun İ, Metintaş M, Erginel S, Harmancı E, Alataş F. Hastaneye yatarak veya yoğun bakımda tedavi görmesi gereken toplum kökenli pnömonilerde mortaliteyi etkileyen faktörler. *Tüberküloz ve Toraks dergisi*. 2002; 50(2):229-238.
10. Aydoğdu M, Özyılmaz E, Aksoy H, Gürsel G, Ekim N. Mortality prediction in community-acquired pneumonia requiring mechanical ventilation; values of pneumonia and intensive care unit severity scores. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2010;58(1):25-34.
11. Erdem H , Turkan H, Cilli A ve ark. Mortality indicators in community-acquired pneumonia requiring intensive care in Turkey. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(9):e768-e772.
12. Doruk S, Bulaç S, Sevinç C ve ark. Yoğun bakımda izlenen toplum kökenli pnömoni olgularının hastalık ağırlık skorlamaları ve mortalite üzerine etkili faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2009;57(4):393-400.
13. Bruns AHW, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AIM. Ağır Toplum Kökenli Pnömoni Takibinde Ardsık C-reaktif Protein Ölçümlerinin Yararı. *Eur Respir J*. 2008;32:726-732.
14. Kolsuz M, Metintaş M, Uçgun İ. Toplum kökenli pnömonilerde hastalık şiddeti ile akut faz reaktanları arasındaki ilişki. *Tüberküloz ve toraks dergisi*. 2002; 50(4):431-437.
15. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *The American Journal of Medicine* 2008;121(3):219-225.
16. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F ve ark. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşma raporu; 2009
17. Bacakoğlu F. Yoğun bakım gerektiren ağır toplum kökenli pnömoni. *Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Dergisi*. 2010;1:25-30.
18. Paganin F, Lilienthal F, Bourdin A et al. Severe community-acquired pneumonia assessment of microbial aetiology as mortality factor. *Eur Respiratory Journal*. 2004;24:779-78.