

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**TOPLUMDA GELİŞEN PNÖMONİLERDE DİRENÇLİ
ENFEKSİYONLAR İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK SONUÇLAR**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pakize ÇAĞLAYAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Abdullah SAYINER

İZMİR

2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bana her daim aktaran, desteğini her zaman hissettiğim ana bilim dalı başkanı Prof. Dr. Gürsel ÇOK ve emekli anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Münevver ERDİNÇ hocalarım başta olmak üzere kliniğimizin tüm değerli öğretim üyelerine,

Tez hazırlık ve yürütme sürecinde akademik desteği, ilgisi, sabrı ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Abdullah SAYINER'e

Tezimin yürütülmesinde desteği olan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Prof. Dr. Şöhret AYDEMİR ve Dr. Alper ÖZARSLAN'a

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, emeği geçen uzman abi ve ablalarım,

Asistanlık sürecimde mutlulukları paylaşıp zorlukları beraber aştığımız çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma,

Her koşulda yanımda olan, en büyük destekçilerim, başarılarımda sonsuz katkısı olan canım annem, babam, kardeşlerim ve bu süreci paylaşırken benimle olan tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Pakize ÇAĞLAYAN

İzmir 2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
KISALTMALAR LİSTESİ	IX
TABLolar LİSTESİ	XI
ŞEKİLLER LİSTESİ	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pnömoni tanımı	3
2.2 Sınıflandırma	3
2.2.1. Toplumda Gelişen Pnömoniler	3
2.2.1.1. Epidemiyolojisi.....	3
2.2.1.2. Etiyolojisi	3
2.2.1.3. Tanı	6
2.2.1.4. Klinik.....	6
2.2.1.5. Radyoloji	7
2.2.1.6. Laboratuvar.....	7
2.2.1.7. Biyobelirteçler	8
2.2.1.8. Toplumda Gelişen Pnömoni Tanılı Hastalara Klinik Yaklaşım	8
2.2.1.9. CURB-65 Skoru	8
2.2.1.10. PSI Skoru.....	10

2.2.1.11. Tedavi.....	13
2.2.1.12. Mortalite	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Çalışma Protokolü	17
3.2. Çalışma popülasyonu.....	17
3.3. İstatistiksel Yöntem	18
4. BULGULAR	19
4.1. Dirençli etken üremesi olan grup, duyarlı etken üremesi olan ve üreme olmayan grubun karşılaştırılması.....	21
4.1.1. Çalışma gruplarının pnömoni ağırlığı ve prognoz açısından değerlendirilmesi.....	25
4.2. Dirençli etken üremesi olan grup ile iki kontrol grubunun birleştirilerek karşılaştırılması	27
4.3. Dirençli etken üremesi olan grup ile duyarlı etken üreyen grubun (Birinci kontrol grubu) karşılaştırılması.....	29
4.4. <i>Staphylococcus aureus</i> enfeksiyonları.....	31
4.5. <i>Streptococcus pneumoniae</i> enfeksiyonları	34
4.6. Makrolid kullanımının klinik sonuçlara etkisi	38
4.7. Mortalite için risk faktörleri	39
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ	54
7. KAYNAKLAR.....	55

ÖZET

Giriş ve Amaç: Pnömoni, dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. TGP tedavisinde ampirik antibiyotik başlanmaktadır. Uygun olmayan antibiyotik seçimi mortalite ve maliyeti arttırmaktadır. Dirençli patojenlerin yaygınlaşması ile birlikte, ampirik tedavi seçiminde zorluklar yaşanmaktadır. Toplumda gelişen pnömonide dirençli patojenler için risk faktörlerinin belirlenmesi, uygun antibiyoterapi başlanması açısından önem arz etmektedir. Buradan yola çıkarak çalışmamızda; toplumda gelişen pnömonilerde dirençli enfeksiyon için risk faktörlerinin tanımlanması ve dirençli enfeksiyonların klinik sonuçlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. İkincil amaçlar ise; pnömokoksik pnömonilerde direnç durumu ve direnç ile prognoz ilişkisinin, TGP’de *Staphylococcus aureus*’un payı ve metisiline direnç oranının belirlenmesidir. Ayrıca, üreyen etkenlerden bağımsız olarak makrolid kullanılan ve kullanılmayan hastaların prognozunu karşılaştırılması ve hastanede mortalite için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, retrospektif çalışmamıza, 01 Ocak 2015-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında yatarak tedavi edilen toplumda gelişen pnömoni tanılı 323 olgu dahil edilmiştir. Çalışmamızda; solunum yolu örneklemesinde dirençli üreme olan hastalar çalışma grubu, solunum yolu örneklemesinde duyarlı etken üremesi olan grup birinci kontrol grubu ve üreme olmayan grup ise ikinci kontrol grubu olarak tanımlanmıştır.

Bulgular: Toplumda gelişen pnömoni tanısı ile izlenen 323 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar, dirençli bakteri üremesi olan 119 (%36.8), duyarlı bakteri üremesi olan 101 (%31.3) ve üreme olmayan 103 (%31.9) hasta olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Solunum yolu örneklemesinde en sık görülen etkenler sırasıyla 82 (%37.2) hastada *Pseudomonas aeruginosa*, 30 (%13.6) hastada *Streptococcus pneumoniae*’dır. Hastalar, dirençli üremesi olan ve kontrol grupları (duyarlı üremesi olan+üremesi olmayan) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Dirençli enfeksiyonlar için risk faktörleri tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, son 6 ayda dirençli etken üreme, komorbidite, bronşektazi, bronkodilatör kullanımı, son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü dirençli etkenler için risk faktörleri olarak saptanmıştır (sırasıyla $p=0.049$, 0.046 , 0.000 , 0.001 , 0.000). Çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde; son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü ve bronşektazi bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (sırasıyla $p=0.000$, 0.000). Dirençli etken üreyen hastalar, yalnızca duyarlı etken üreyen hastalar (birinci kontrol grubu) ile karşılaştırıldığında (tek değişkenli analiz), dirençli üreme olan grupta immobilité, son 6 ayda dirençli etken üremesi, bronşektazi, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı

daha yüksek oranda saptanmıştır ($p=0.006, 0.023, 0.000, 0.007$). Çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde; immobilité, bronşektazi, son 3 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü risk faktörü olarak bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001, 0.000, 0.022$). *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu olan 37 hasta değerlendirildiğinde, son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu daha sık görülmüştür ($p=0.025$). *Streptococcus pneumoniae* üremesi olan 27 hasta incelendiğinde, yüksek dirençli enfeksiyonu olan hasta grubunda son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı daha fazla görülmüştür ($p=0.045$). Dirençli enfeksiyonu olan hastalarda, duyarlı enfeksiyonu olan ve solunum yolu örneklemesinde üreme olmayan hastalara göre YBÜ ihtiyacı, mortalite daha fazla bulunmuş (sırasıyla $p=0.039, 0.043$), hastanede yatış süresi daha uzun saptanmıştır ($p=0.037$). Mortalite için risk faktörleri çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, düşük albümin düzeyi ve yüksek PSI skoru mortalite ile ilişkili bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur ($p=0.000, 0.000$).

Sonuç: Bu çalışmada, toplumda gelişen pnömonide dirençli enfeksiyon için risk faktörlerinin son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü, bronşektazi, immobilité, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı olduğu saptanmıştır. Dirençli enfeksiyonu olan hastalarda, klinik sonuçların (hastanede yatış süresi, YBÜ ihtiyacı, mortalite) daha olumsuz olduğu bulunmuştur. Toplumda gelişen pnömonide yüksek dirençli pnömokok enfeksiyonları ender, metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonları görece sık görülmektedir, balgamın mikroskopik incelemesinde Gram pozitif kok görülen olguların tedavi planlamasında bu bulgu dikkate alınmalıdır. Klinikte rutin olarak kullanılan PSI skorlaması, ülkemizde hastaların prognozunu doğru öngörülmesini sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Toplumda gelişen pnömoni, risk faktörü, dirençli enfeksiyon

ABSTRACT

Background and Aims: Pneumonia is one of the leading causes of morbidity and mortality in the world. In the treatment of community acquired pneumonia (CAP), empirical antibiotics are started, but inappropriate antibiotic selection increases mortality and cost. With the emergence of multidrug-resistant pathogens, there are difficulties in choosing empiric therapy. Determining the risk factors for multidrug-resistant pathogens in community acquired pneumonia is important in terms of initiating appropriate antibiotic therapy. The aim of this study was therefore to identify risk factors for resistant infection in community acquired pneumonia and to determine the clinical consequences of resistant infections. The secondary aims were to determine the resistance status and the relationship between resistance and prognosis in pneumococcal pneumonia, the share of *Staphylococcus aureus* in CAP and the methicillin resistance rate. Additional aims were to compare the prognosis of patients who used and did not use macrolides, regardless of the causative pathogens and to determine the risk factors for in-hospital mortality.

Material and Methods: This, single-center, retrospective study included 323 cases diagnosed with community acquired pneumonia who were treated as inpatients in the Department of Chest Diseases of Ege University Hospital between 01 January 2015 and 31 December 2019. In our study; patients with resistant bacteria isolated in respiratory tract samples were defined as the study group, those with sensitive bacteria isolated in respiratory tract samples formed the first control group and the group with no growth in cultures was defined as the second control group.

Results: A total of 323 patients with community acquired pneumonia were included in the study. They were divided into 3 groups: 119 (36.8%) patients with resistant bacterial growth, 101 (31.3%) patients with sensitive bacterial growth, and 103 (31.9%) patients with no growth in cultures. The most common bacteria isolated in respiratory tract sample were *Pseudomonas aeruginosa* in 82 (37.2%) patients and *Streptococcus pneumoniae* in 30 (13.6%) patients. Patients were first divided into two groups: those with resistant growth and the control groups combined (with sensitive growth + no growth). When risk factors for resistant infections were evaluated with univariate analysis, resistant infection in the last 6 months, comorbidity, bronchiectasis, bronchodilator use, and history of hospitalization in the last 3 months were determined as risk factors for resistant infections ($p = 0.049, 0.046, 0.000, 0.001, 0.000$ respectively). When evaluated by multivariate analysis; history of hospitalization in the last 3 months and bronchiectasis were found to be independent risk factors ($p = 0.000, 0.000$, respectively). When patients with resistant bacteria were compared with patients with sensitive

agents only (first control group) (univariate analysis), immobility, resistant growth in the last 6 months, bronchiectasis, and antibiotic use in the last 3 months were found to be higher in the resistant group ($p = 0.006, 0.023, 0.000, 0.007$). When evaluated by multivariate analysis; Immobility, bronchiectasis, and history of antibiotic use in the last 3 months were found to be independent risk factors ($p=0.001, 0.000, 0.022$, respectively). When 37 patients with *Staphylococcus aureus* growth were compared in terms of methicillin resistance, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection was more common in patients with a history of hospitalization in the last 3 months ($p = 0.025$). As for pneumococcal infections ($n=27$), antibiotic use in the last 3 months was more frequent in the resistant infection group ($p = 0.045$). The need for ICU and mortality were found to be higher in patients with resistant infection than in patients with sensitive infection and no growth in respiratory tract sampling ($p=0.039, 0.043$, respectively). The duration of hospital stay was found to be longer ($p=0.037$). When risk factors for mortality were evaluated by multivariate analysis, low albumin level and high PSI score were found to be independent predictors of mortality ($p=0.000, 0.000$).

Conclusions: In this study, it was determined that the risk factors for resistant infection in community acquired pneumonia were a history of hospitalization in the last 3 months, bronchiectasis, immobility, and antibiotic use in the last 3 months. The clinical endpoints (length of hospital stay, ICU admission, mortality) were worse in patients with resistant infections. In community acquired pneumonia, highly resistant pneumococcal infections are rare and methicillin-resistant staphylococcal infections are relatively common. This finding should be taken into consideration in the treatment planning of cases in which Gram-positive cocci are detected in the microscopic examination of sputum. The PSI score, provides accurate prediction of the prognosis of patients in our country.

Key words: Community acquired pneumonia, risk factor, resistant infection

KISALTMALAR LİSTESİ

TGP: Toplumda Gelişen Pnömoni

IV: İntravenöz

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

S. Pneumoniae: *Streptococcus pneumoniae*

H.influenzae: *Haemophilus influenzae*

M.catarrhalis: *Moraxella catarrhalis*

C.pneumoniae: *Chlamydia pneumoniae*

K. pneumoniae: *Klebsiella pneumoniae*

E. coli: *Escherichia coli*

S. maltophilia: *Stenotrophomonas maltophilia*

S. aureus: *Staphylococcus aureus*

MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

MSSA: Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*

P. aeruginosa: *Pseudomonas aeruginosa*

M. pneumoniae: *Mycoplasma pneumoniae*

GSBL: Genişletilmiş Spektrumlu Beta-laktamaz

PES patojenleri: *Pseudomonas aeruginosa*, Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz-pozitif *Enterobacteriaceae*, Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

BL+BLİ: Beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü

HGP: Hastanede Gelişen Pnömoni

VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni

SBİP: Sağlık Bakımı İlişkili Pnömoni

ABD:Amerika Birleşik Devletleri

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

CRP: C Reaktif Protein

PCT: Prokalsitonin

PSI: Pnömoni ağırlık indeksi

ATS: American Thoracic Society

IDSA: Infectious Diseases Society of America

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

HD: Hemodiyaliz

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

HT: Hipertansiyon

DM: Diabetes Mellitus

SVO: Serebro Vasküler Olay

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

Kre: Kreatinin

Hb: Hemoglobin

PEG: Perkütan Endoskopik Gastrostomi

PPI: Proton Pompa İnhibitörü

İKS: İn hale Kortikosteroid

OR: Odds Ratio

GA: Güven Aralığı

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo-1 CURB-65 Skoruması.....	9
Tablo-2 CURB-65 Skorumda Mortalite Düzeyi ve Tedavi Yeri	9
Tablo-3 PSI (Pnömoni ağırlık skoru).....	10
Tablo-4 Mortalite Riski ve Tedavi Yeri Açısından Değerlendirme.....	11
Tablo-5 Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Kriterleri	12
Tablo-6 Ayaktan Tedavi Gören Hastalarda Olası Etkenler ve Antibiyotik Seçimleri.....	14
Tablo-7 Hastaneye Yatırılarak Tedavi Edilen Hastalarda Olası Etkenler ve Antibiyotik Seçimleri.....	14
Tablo-8 Komorbid hastalıklar	19
Tablo-9 Duyarlı ve dirençli üremesi olan hastalarda mikrobiyolojik etkenler	20
Tablo-10 Dirençli üreme, duyarlı üreme olan ve üreme olmayan hastaların demografik veriler ve komorbiditeler açısından karşılaştırılması	22
Tablo-11 Dirençli üreme, duyarlı üreme olan ve üreme olmayan hastaların antibiyotik kullanım, hastaneye yatış öyküsü ve HD ihtiyacı açısından karşılaştırılması	23
Tablo-12 Dirençli üreme, duyarlı üreme olan ve üreme olmayan hastaların beslenme şekilleri açısından karşılaştırılması	24
Tablo-13 Dirençli üreme, duyarlı üreme olan ve üreme olmayan hastaların kullandığı ilaçlar açısından karşılaştırılması	25
Tablo-14 Dirençli üreme, duyarlı üreme olan ve üreme olmayan hastalarda PSI ve CURB-65 skoru ilişkisi.....	26
Tablo-15 Dirençli üreme, duyarlı üreme olan ve üreme olmayan hastaların prognoz açısından değerlendirilmesi: A. Üç grubun ayrı ayrı değerlendirilmesi, B. İki kontrol grubunun birleştirilerek dirençli olgularla karşılaştırılması.....	26

Tablo-16 Dirençli üreme olan ve duyarlı üreme olan-üreme olmayan hastaların karşılaştırılması, dirençli üreme için risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi	28
Tablo-17 Dirençli üreme olan ve duyarlı üreme olan hastaların karşılaştırılması, dirençli üreme için risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi	30
Tablo-18 MRSA ve MSSA üremesi olan hastaların metisilin direnci için risk faktörleri açısından değerlendirilmesi	31
Tablo-19 MRSA ve MSSA grubunun ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması.....	33
Tablo-20 MRSA ve MSSA grubunun enfeksiyon parametreleri ve CURB-65, PSI skorlamaları karşılaştırılması.....	33
Tablo-21 MRSA ve MSSA grubunun prognoz açısından değerlendirilmesi.....	34
Tablo-22 <i>S. pneumoniae</i> üremesi olan hastaların penisilin direnci için risk faktörleri açısından değerlendirilmesi	35
Tablo-23 Pnömonokok üremesi olan hastalarda penisilin direncinin ilaç kullanımı ile ilişkisi ..	37
Tablo-24 Pnömonokok üremesi olan hastalarda penisilin direncinin enfeksiyon parametreleri ve CURB-65, PSI skoru ile ilişkisi.....	37
Tablo-25 Pnömonokokların penisilin direnci ile klinik sonuçların ilişkisi	38
Tablo-26 Makrolid grubu antibiyotik kullanımının klinik sonuçlar ile ilişkisi.....	39
Tablo-27 Mortalite için risk faktörleri, demografik veriler, komorbid hastalıklar ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi	40
Tablo-28 Mortalite için risk faktörleri: Solunum yolu örneklerinde dirençli etken üreme ilişkisi	41
Tablo-29 Mortalitenin enfeksiyonun ağırlığını gösteren skorlama sistemleri ve biyogöstergeler ile ilişkisi	42
Tablo-30 Yapılan çalışmalarda, dirençli enfeksiyonlar için risk faktörlerinin karşılaştırılması	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Grafik-1 Mortalite ve CURB-65 skoru ilişkisi.....43

Grafik-2 Mortalite ve PSI skoru ilişkisi 44



1.GİRİŞ

Pnömoni, dünyada önemli ekonomik ve klinik etkisi olan, önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir (1). Özellikle yaşlılarda ve komorbid hastalığa sahip olan hastalarda yaşamı tehdit edici düzeyde olabilmektedir. Dünya genelinde yapılan çalışmalarda yaşlı hastalarda görülme sıklığının artması ile birlikte yıllık toplumda gelişen pnömoni (TGP) insidansı her 1000 kişide 5-11 olarak bildirilmiştir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 5 milyondan fazla olgu görülmekte, bu hastaların 1 milyondan fazlası hastaneye yatış gerektirmekte ve yaklaşık 60 000 kişinin grip ve pnömoni sebebiyle öldüğü tahmin edilmektedir (3). Her yıl dünyada pnömoni nedeniyle 3 milyon insan hayatını kaybetmektedir. Pnömoni dünyada ölüm nedenleri arasında 4. sırada, enfeksiyon nedeniyle ölüm nedenleri arasında ise ilk sırada yer almaktadır (4). Ülkemizde ise ölüm nedenleri arasında 5. sıradadır (5).

Etkin aşılama ve antibiyotik kullanımının artmasıyla enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümler giderek azalmasına karşın, TGP yüksek mortalite ve morbidite nedeni olarak yerini korumaktadır. TGP olguların yaklaşık %80'i ayaktan tedavi edilebilmekte olup %20-25 kadarı ise hastaneye yatış gerektirmektedir. Ayaktan tedavi edilen TGP hastalarının ölüm oranı %1 iken, hastaneye yatış gerektiren TGP olgularında ise 30 gün içerisinde ölüm oranı ortalama %23 olarak bildirilmiştir (6).

Antibiyotik öncesi dönemde, pnömoni olgularında çoğunlukla *Streptococcus pneumoniae* izole edilmiştir. Pnömonokoklar hala TGP'de en sık etken olmakla birlikte insidansı azalmıştır. Avrupa'da TGP'de olguların %35'inden, dünyada ise %27.3'ünden pnömonokoklar sorumlu bulunmuştur (7). Pnömonokok aşılarının kullanılmaya başlanması ile pnömonokok enfeksiyonlarının insidansı azalsa da aşıdan etkilenmeyen dirençli suşlarda artış söz konusudur (8). Türkiye'de 2015-2017 yıllarında TGP'de *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenza* izolatlarının duyarlılığını saptamak amacıyla yapılan çalışmada pnömonokok enfeksiyonlu olgularında oral penisilin duyarlılığı %27.9, IV (intravenöz) yüksek doz penisilin duyarlılığı ise %84.4 olarak bulunmuştur (9).

TGP olgularında tedavi ampirik olarak başlanmaktadır. Fakat son dönemlerde dirençli pnömonokok suşları ve standart ampirik tedavi kapsamına dahil olmayan patojenlerle enfekte olguların oranı görece düşük seyretse de bu patojenler yüksek morbidite, maliyet ve mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur. TGP'de bağışıklığı normal olan hastalarda etken olabilen bu dirençli patojenler temel olarak *Pseudomonas aeruginosa*, genişlemiş spektrumlu β -laktamaz

(+) *Enterobacteriaceae spp* ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) etkenleridir (10).

TGP tedavisinde ampirik antibiyotik seçiminde uygun hastaya doğru antibiyotiğin uygulanması, pnömoni tedavisinin temel taşlarındandır. Ampirik tedavi seçiminde antibiyotik direnci de akılda tutulmalıdır. Uygun olmayan antibiyotik seçimi hastanede kalış süresi, mortalite ve maliyeti arttırmaktadır (11). Çoklu ilaca dirençli patojenlerin ortaya çıkması, ampirik tedavi seçiminde zorluk oluşturmaktadır (11). TGP’de çoklu ilaca dirençli patojenler için risk faktörlerinin belirlenmesi uygun antibiyoterapi başlanması açısından önem arz etmektedir.

TGP’de dirençli enfeksiyon için risk faktörlerine ilişkin çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Prina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1597 TGP tanısı alan hastanın 108’inde dirençli bakteriler tespit edilmiştir. Bu hastaların daha yaşlı olduğu ($p= 0.001$), sık antibiyotik tedavisi aldığı ($p <0.001$) ve sıklıkla akut böbrek yetmezliği ile başvurduğu ($p=0.004$) görülmüştür. Dirençli bakteriler 30 günlük mortalite riskinin artmasıyla bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (10).

İshida ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada 705 TGP tanısı olan hastanın 53’ünde dirençli bakteriler tespit edilmiştir. Bu hastalarda ilk tedaviye yanıtta başarısızlık, 30 gün içerisinde yeniden hastaneye yatma oranları ve hastanede kalma süresinin daha fazla olduğu görülmüş. Kadın cinsiyet, düşük fiziksel performans durumu ve enteral beslenme dirençli enfeksiyon için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (12).

Ülkemizde TGP’de dirençli enfeksiyonlar için risk faktörlerinin tanımlanması ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Bu nedenle, bu çalışmada birincil olarak toplumda gelişen pnömonilerde dirençli enfeksiyon için risk faktörlerinin tanımlanması ve dirençli enfeksiyonların klinik sonuçlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

İkincil amaçlar ise; pnömokoksik pnömonilerde direnç durumu ve direnç ile prognoz ilişkisinin, TGP’de *S.aureus*’un payı ve metisiline direnç oranının belirlenmesidir. Ayrıca, üreyen etkenlerden bağımsız olarak makrolid kullanılan ve kullanılmayan hastaların prognozunun karşılaştırılması ve hastanede mortalite için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pnömoni Tanımı:

Pnömoni, bakteri, mantar, virüs gibi mikroorganizmaların neden olduğu akciğer parankiminin enfeksiyon ve inflamasyondur (13).

2.2. Sınıflandırma:

Toplumda gelişen pnömoni (TGP); kişide günlük yaşamı esnasında meydana gelen pnömonilerdir (13).

Hastanede gelişen pnömoni (HGP); hastaneye yatışı esnasında pnömonisi olmayan hastalarda hastaneye yatıştan en az 48 saat sonra meydana gelen pnömonilerdir (13).

Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP); endotrakeal entübasyon sırasında pnömonisi olmadığı bilinen ve mekanik ventilatörle izlenen olguda endotrakeal entübasyondan en az 48 saat sonra meydana gelen pnömoni olarak tanımlanmaktadır (13).

Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda gelişen pnömoni: Genetik (örneğin hipogamaglobülinemi), edinsel (örneğin, HIV enfeksiyonu) nedenlerle ya da uygulanan çeşitli tedavilere (örneğin, sistemik steroid, immünosüpresifler) bağlı olarak bağışıklığı zayıf olan bireylerde gelişen pnömonilerdir (14).

2.2.1. Toplumda Gelişen Pnömoniler:

2.2.1.1. Epidemiyoloji:

TGP, önde gelen mortalite ve morbidite sebeplerinden birisidir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl poliklinik ve acil başvurularının %40'ını TGP hastaları oluşturmaktadır (15). TGP, hastaneye yatışların en sık 2. nedenidir. ABD'de her yıl 1.5 milyon kişi TGP nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilmektedir (16).

Pnömoni ve influenza, ABD'de ölüm nedenleri arasında 8. sırada yer almaktadır (17). Ülkemizde ise pnömoni, ölüm nedenleri arasında 5. sıradadır (5).

2.2.1.2. Etiyoloji:

TGP'de son dönemlerde insidansında azalma olmakla birlikte *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) hala en sık patojen olarak izole edilmektedir (7). Sıklık sırasında pnömokokun ardından, *Haemophilus influenza* (*H.influenza*), *Moraxella catarrhalis* (*M.*

Catarrhalis) ve atipik patojenler (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) gelmektedir (18). Diğer etkenlere göre daha az sıklıkta görülse de *Klebsiella pneumoniae* (*K. Pneumoniae*), *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), enterik gram negatif bakteriler, *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) gibi dirençli bakteriler de etken olabilmektedir (10).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda TGP’de etken saptama oranları %21-62.8 arasında değişmektedir. Fakat standart tanı yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar incelendiğinde bu oranın %22-35.8 düzeyinde olduğu görülmektedir (19).

Köksal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pnömoni nedeniyle takip edilen 218 hastanın 137 (%62.8)’sinde etken saptanmıştır. Hastaların %51’inde tek etken, %12’sinde ise birden fazla etken soyutlanmıştır. En sık izole edilen patojenlerin, *S.pneumoniae* (%14.7), *Mycoplasma pneumoniae* (*M.pneumoniae*) (%13.8), *Respiratuvar sinsityal virüs* (%10.1) olduğu bildirilmiştir. Tipik etkenler hastaların %35.8’inde, atipik etkenler %20.2, virüsler ise %20.6’sında izole edilmiştir. Yetişkinlerde en sık saptanan etken *S.pneumoniae* iken, atipik etken olarak en sık *M. Pneumoniae* gözlenmiştir (20).

Kurutepe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 128 TGP hastası dahil edilmiş, tanı için PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi kullanılmıştır. Etken, hastaların %46.1’inde saptanmıştır. Belirlenen patojenler sırasıyla; *S.pneumoniae* (%25), *M.pneumoniae* (%7), *H.influenzae* (%7), gram negatif basiller (%7.8), *M.catarrhalis* (%4.7), *Chlamydomphila pneumoniae* (*C.pneumoniae*) (%3.2), *Legionella pneumophila* (*L.pneumophila*) (%1.6) ve *Staphylococcus aureus* (%1.4)’tur (21).

Son dönemlerde pnömokok aşılması ile birlikte pnömokok olgularında azalma görülmekle birlikte aşılarından etkilenmeyen pnömokok suşlarında artış söz konusudur (8). *S.pneumoniae*’da makrolid direnci, ABD, Avrupa ve Asya’da <%25 olarak görülmektedir (22). Beta-laktam antibiyotiklerin direnç oranları ise bölgesel olarak değişmekle birlikte ABD’de penisilin direnci %20, sefalosporin grubu antibiyotik direnci ise %1 oranında görülmektedir (23). ABD’de florokinolon direnci ise %2 düzeyindedir (24).

Ülkemizde, *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* patojenlerinin antibiyotik duyarlılıklarını ve antibiyotik dirençlerini belirlemeye yönelik yapılan SOAR çalışmasında; 179 *S.pneumoniae* olgusunun 50’si (%27.9) penisiline karşı duyarlı, 52 (%29.1) olgu penisiline orta düzeyde duyarlı, 77 (%43)’si ise penisiline dirençli saptanmıştır. Makrolide karşı duyarlılık %52, florokinolonlara karşı duyarlılık ise %98 olarak raporlanmıştır (9).

Aynı çalışmada *H.influenzae* suşları değerlendirildiğinde 239 olguda penisiline karşı duyarlılık %99, florokinolon grubuna karşı duyarlılık %95.4, makrolide karşı duyarlılık ise %96 olarak saptanmıştır (9).

TGP’de tedavi ampirik olarak başlanmaktadır. Uygun olmayan antibiyotik kullanımı mortalite, maliyet ve hastanede kalış süresini uzatmaktadır (11). Son dönemlerde artan antibiyotiğe dirençli suşlar tedavi sürecini olumsuz yönde etkilemektedir. Dirençli patojenler için risk faktörlerini belirlemek ve uygun antibiyoterapinin başlanması önem arz etmektedir.

Ülkemizde, TGP’de dirençli enfeksiyonlar için risk faktörlerini tanımlayan veri bulunmamaktadır. Dünyada dirençli enfeksiyonlar için risk faktörlerini tanımlayan belirli çalışmalar yapılmıştır.

Niederman ve arkadaşlarının yaptığı derlemede bronşektazi, kistik fibrozis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda *Pseudomonas aeruginosa* daha fazla saptanmıştır. *Pseudomonas aeruginosa* ile ilgili diğer risk faktörleri; yetersiz beslenme, son 1 ay içerisinde ≥ 7 gün antibiyotik kullanımı ve ≥ 10 mg prednizon/gün kortikosteroid tedavisi olarak raporlanmıştır (25) .

Falguera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 3272 TGP olgusu dahil edilmiştir. Hastaların 61 (%1.8)’inde etken gram negatif basil olarak saptanmış. KOA (p<0.018), kortikosteroid kullanımı (p<0.015), hastaneye yatış öncesi antibiyotik kullanımı (hastaneye yatıştan 48 saat önce, p<0.003), takipne (p<0.020) ve başvuru anında septik şok (p<0,001) gram negatif etkenlere bağlı pnömoni için risk faktörleri olarak saptanmış. Gram negatif etkenlere bağlı pnömonisi olan hastalarda yoğun bakım ihtiyacı daha fazla, hastanede yatış süresi daha uzun ve mortalite daha yüksek (%36’ya karşı %7, p<0.001) olduğu bulunmuştur (26).

Kang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 912 TGP hastasının 93 (%10.1)’ünde gram negatif basiller etken olarak saptanmıştır. Bu hastalardan 59’unda *K.pneumoniae*, 25’inde *P.aeruginosa*, yedisinde *Enterobacter*, birinde *Acinetobacter baumannii* ve birinde de *Serratia marcescens* üremiştir. Septik şok, malignite, kardiyovasküler hastalıklar, sigara içme, hiponatremi gram negatif bakterilerin etken olduğu pnömoni için risk faktörü olarak bulunmuştur. Gram negatif bakterilerin etken olduğu grupta diğer gruba göre mortalite daha yüksek olarak saptanmıştır (p <0.001) (27).

Ishida ve ark yaptığı bir çalışmada; pnömoni nedeniyle hastaneye yatan 1559 hastanın 705’inde etken saptanmıştır. *Streptococcus pneumonia* (%45,2) en sık etken olarak saptanmıştır. Toplam 51 hastada (%7.2) PES patojenleri (*Pseudomonas aeruginosa*, genişlemiş

spekturumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif *Enterobacteriaceae* ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*) izole edilmiştir. *P.aeruginosa* 34, GSBL-pozitif *Klebsiella pneumonia* 3, GSBL-pozitif *Escherichia coli* (*E.coli*) 3 ve MRSA 13 hastada etken olarak saptanmıştır. PES patojenleri saptanan grupta ilk tedavi başarısızlığı oranı daha yüksek ($p=0.010$), 30 gün içerisinde hastaneye yeniden başvuru ve yatış oranı daha yüksek ($p=0.009$) ve hastanede kalış süresi daha uzun ($p<0.001$) olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde kadın cinsiyet ($p=0,036$), 90 gün içerisinde hastaneye yatış ($p=0.013$), düşük performans durumu ($p=0.039$) ve enteral beslenme ($p=0.003$) PES patojenleri için risk faktörleri olarak saptanmıştır (12).

Aliberti ve ark yaptığı bir çalışmada; 935 TGP hastasının 170'inde etken saptanmıştır. En sık izole edilen etken *Streptococcus pneumoniae* (%37)'dir. MRSA %16.7, *Pseudomonas aeruginosa* %12.7, GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* spp %5.5 olarak saptanmıştır. PES patojenleri için risk faktörleri; 90 gün içerisinde hastaneye yatış ($p=0.001$) ve huzurevi veya bakım evinde kalma ($p=0.031$) olarak saptanmıştır (28).

Shindo ve ark yaptığı çalışmaya, toplumda gelişen pnömoni ($n=887$) ve sağlık bakımı ilişkili pnömoni (SBİP)($n=526$) tanısı olan hastalar dahil edilmiştir. TGP ve SBİP tanılı hastalarda ortak risk faktörleri belirlenmiştir. Risk faktörleri; 90 gün içerisinde hastaneye yatış ve/veya antibiyotik kullanımı, immünsüpresyon, proton pompa inhibitörü kullanımı, nazogastrik tüp ile beslenme ve immobilité olarak belirlenmiştir (29).

Prina ve ark yaptığı çalışmada; TGP olarak değerlendirilen 4549 hastanın 1597'sinde mikrobiyal etken belirlenmiştir. 1597 hastanın 94 (%6)'ünde toplam 108 PES patojeni saptanmıştır (72'sinde *P. Aeruginosa*, 15'inde GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* spp, 21'inde ise MRSA). PES patojenleri saptanan hastalarda, ileri yaş ($65<$) ($p=0.001$), son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanımı ($p<0.001$), kronik böbrek yetmezliği ($p=0.004$), erkek cinsiyet ($p=0.011$), kronik solunum yolu hastalığı ($p=0.002$) risk faktörü olarak saptanmıştır (10).

2.2.1.3. Tanı:

2.2.1.4.Klinik:

Toplumda gelişen pnömoni tanısı, uygun semptom ve fizik bakı bulgularına (ince raller, taşikardi, takipne, siyanoz) eşlik eden akciğer radyogramlarında infiltrasyon alanlarının varlığı ile konulmaktadır (5).

Tipik pnömoniler; akut başlangıçlı olarak seyretmektedir. Semptomları; ateş, titreme, üşüme, plöritik göğüs ağrısı ve prodüktif öksürüktür. Temel radyolojik bulgu, konsolidasyondur (13).

Atipik pnömoniler; tipik pnömonilerden farklı olarak subakut başlangıçlıdır. Kas ağrısı, subfebril ateş, kas ağrısı ve kuru öksürük gibi semptomlar ile seyrederek. Akciğer grafisinde dağınık, yama tarzında ya da interstisyel opasiteler görülür (13).

2.2.1.5. Radyoloji:

TGP tanısında uygun semptom ve fizik bakı bulguları varlığında tanıyı desteklemek amacıyla mümkünse posterior anterior akciğer grafisi çekilmelidir. Akciğer grafisi, tanı koydurucu olmanın yanı sıra, ayırıcı tanıların ekarte edilmesinde, komplikasyonların saptanmasında ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Uygun tedaviye rağmen klinik olarak progresyon gösteren hastalarda birden çok grafi kontrolü yapılabilmektedir. Radyolojik grafinin yetersiz kaldığı durumlarda bilgisayarlı tomografi de tanı ve tedavinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır (5).

Akciğer grafisi, dehidratasyon, nötropeni ve yaşlılıkta, pnömoninin ilk 24 saatinde, *Pneumocystis jiroveci* pnömonisinde normal olabilmektedir (30) (31).

2.2.1.6. Laboratuvar:

Alt solunum yolu veya balgam örneğinin mikrobiyolojik incelemesi etkenin izole edilmesi ve antibiyotik direncinin saptanması açısından yardımcı olmaktadır. Nitelikli bir balgam örneğinin mikroskopik incelemesinde, küçük büyütme objektifle (10x) her alanda polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısının 25'in üzerinde, epitel hücre sayısının 10'dan az olması gerekmektedir (5).

Kan kültürü; hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda kullanılan bir tanı yöntemidir. Mümkünse antibiyoterapi başlanmadan önce 2 set kan kültürü alınmalıdır (32). TGP ile hastaneye yatırılan hastalarda pozitif kan kültürü oranı %4.7-16 arasında değişmektedir (33) (34). Klinik olarak ağır seyreden ve yaşlı hastalarda önemli bir tanı yöntemidir (5).

Parapnömonik plörezisi olan hastalarda plevral sıvı örnekleme yapılmalıdır. Plevral sıvı örneklemesinde gram boyama ve kültür, biyokimyasal inceleme (glukoz, ADA, LDH, pH, albümin, T. protein) ve hücre sayımı yapılmalıdır (5).

Tedaviye yanıtı yetersiz, klinik olarak ağır seyreden olgularda etkenin izole edilmesi amacıyla transtorasik girişim, bronkoskopi ve diğer invaziv girişimler yapılabilmektedir (35).

Streptococcus pneumoniae ve *Legionella* antijen testleri; ağır seyreden, tedaviye cevap vermeyen, solunum dışı semptomları veya konfüzyonu olan hastalarda ayırıcı tanıda kullanılabilen tanı yöntemlerindendir (36).

Son dönemlerde giderek artan sıklıkta bakteri ve virüslerin tayin edilmesinde özgüllük ve duyarlılıkları yüksek, FDA onayı almış nükleik asit amplifikasyon testleri kullanılmaktadır, ancak maliyetleri yüksektir (5).

Pnömoni tanılı olgularda dispne, siyanoz, taşipne, konfüzyon ya da kronik akciğer hastalığı olması halinde arteriyel kan gazı analizi yapılmalıdır. Dispne ile başvuran hastalarda mutlaka oksijenasyon değerlendirilmelidir. Yapılan bir çalışmada; şiddetli TGP olan hastalarda erken oksijenasyon değerlendirilmesinin, daha erken antibiyotik başlanması ve daha yüksek yoğun bakım ünitesi (YBÜ) sağkalımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37).

2.2.1.7. Biyobelirteçler:

Biyobelirteçler; TGP hastalarında antibiyotik tedavisinin düzenlenmesi ve tedaviye cevabın belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Kullanılan biyobelirteçler; lökosit, c-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT)'dir. TGP'de temel olarak antibiyotik tedavisine başlanma kararından çok, tedavi başarısının değerlendirilmesinde ve sonlandırılmasında (iyileşme kararında) kullanılmaları önerilmektedir (5).

Lökositoz, TGP'de en sık görülen kan testi değişikliğidir. Lökopeni (<4000 hücre/mm³) daha az görülmekle birlikte kötü prognozun göstergesidir (38) (39).

2.2.1.8. Toplumda Gelişen Pnömoni Tanılı Hastalara Klinik Yaklaşım:

TGP, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Özellikle yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda prognozu daha kötü seyretmektedir. Bu nedenle ampirik antibiyotik tedavisi tanı konulduktan sonra hızlı bir şekilde başlanmalıdır. Tanı sonrası antibiyotik seçimi yapılmalı ve hastanede yatarak veya ayaktan tedavi gerekliliğine karar verilmelidir. Hastanın prognozunun tahmininde ve hastaneye yatış kararı verilmesinde bazı skorlamalar hekime yol göstermektedir. En sık kullanılan skorlama sistemleri PSI (Pneumonia severity index = Pnömoni ağırlık indeksi) ve CURB-65'tir (5).

2.2.1.9. CURB-65 Skoru:

CURB-65, günlük kullanıma uygun ve basit bir skorlama sistemidir ve bilinç durumu, solunum sayısı, üre düzeyi, kan basıncı ve yaş parametrelerini içermektedir. Bu skorlama sistemi 30 günlük mortalite olasılığı tahmininde yol göstericidir; bu nedenle, hastaneye yatış kararında kullanılmaktadır (13).

Tablo-1 CURB-65 Skorlaması (5)

Confusion	Konfüzyon
Urea	Üre >42.8 mg/dL, (BUN ölçülebiliyorsa >20 mg/dL)
Respiratory rate	Solunum Sayısı ≥ 30 /dk
Blood pressure	Sistolik <90 mmHg veya Diastolik ≤ 60 mmHg
Yaş	≥ 65 yıl

* Her ölçüt 1 puan olarak hesaplanmaktadır

Tablo-2 CURB-65 Skorunda Mortalite Düzeyi ve Tedavi Yeri (5)

CURB-65 Skoru	Mortalite	Tedavi Şekli
0	< %1	Ayaktan
1	%3	Ayaktan (Bireysel değerlendirilmeli)
2	%13	Hastane
3	%17	Hastane

4	%42	Hastane (YBÜ'ye yatış açısından değerlendirme yapılmalı)
5	%57	Hastane (YBÜ'ye yatış açısından değerlendirme yapılmalı)

2.2.1.10. PSI (Pneumonia severity index = Pnömoni ağırlık indeksi):

PSI skorunda; fizik muayene, arter kan gazı, laboratuvar bulguları, demografik faktörler, komorbiditeler ve radyolojik bulgulardan oluşan parametreler bulunmaktadır (Tablo-3) (40).

Tablo-3 PSI (Pnömoni ağırlık skoru) (5)

Parametreler	Puan
Yaş	
Erkek	Yıl
Kadın	Yıl-10
Huzurevinde kalmak	10
Komorbidite	
Karaciğer hastalığı	20
Konjestif kalp yetmezliği	10
Tümör varlığı	30
Böbrek hastalığı	10

Koroner vasküler hastalık/Serebro vasküler hastalık	10
Vital Bulgular	
Mental bozukluk	20
SS ≥ 30 /dk	20
Sistolik TA < 90 mmHg	20
Isı $< 35^{\circ}\text{C}$ veya $\geq 40^{\circ}\text{C}$	15
Kalp hızı ≥ 125 /dk	10
Laboratuvar Bulguları	
BUN ≥ 30 mg/dl	20
Na < 130 mmol/L	20
Glukoz ≥ 250 mg/dl	10
Htc $< \%30$	10
Akciğer Radyogramı	
Plevral efüzyon	10
Gaz alışverişi	
Arter pH $< 7,35$	30
PaO ₂ < 60 mmHg veya	10
SaO ₂ $< \%90$	10

Tablo-4 Mortalite Riski ve Tedavi Yeri Açısından Değerlendirme (5)

Risk Grubu	PSI Skoru	1 ay içinde mortalite riski	Tedavi Yeri
------------	-----------	-----------------------------	-------------

I-II	<70	< %1	Ayaktan
III	71-90	%1-3	Ayaktan (Bireysel değerlendirilmeli)
IV	91-130	%8-12	Hastane
V	>130	%27-31	Hastane (YBÜ'ye yatış açısından değerlendirilmeli)

Hastaneye yatış kararı verilen TGP hastaları, YBÜ/servis yatış açısından değerlendirilmelidir. ATS (American Thoracic Society) ve IDSA (Infectious Diseases Society of America)'nın YBÜ'ye yatış kriterlerine ilişkin 2007 yılında yayınlandığı ortak uzlaşısı raporu geçerliliğini korumaktadır (Tablo-5) (41).

Tablo-5 Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Kriterleri (41)

Majör Kriterler
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı
Vazopressör gerektiren septik şok
Minör Kriterler
Solunum sayısı ≥ 30 /dk
$PaO_2 / FiO_2 \leq 250$
Akciğer grafisinde multilober infiltrasyon
Konfüzyon
Üremi (BUN ≥ 20 mg/dL)

Lökopeni (Lökosit $<4000 \text{ mm}^3$)
Trombositopeni (Trombosit $<100000 \text{ mm}^3$)
Hipotermi ($<36^\circ\text{C}$)
Sıvı yüklemesi gerektiren hipotansiyon

**YBÜ izlemi için majör risk faktörlerinden en az biri veya minör risk faktörlerinden en az üçü olmalıdır.*

2.2.1.11. Tedavi:

Hastalar, TGP tanısı konulduktan sonra risk skorlamalarından faydalanılarak yatış gerekliliği açısından değerlendirilmelidir (5).

Grup 1, CURB-65 skoru 0-1 veya PSI skoru ≤ 90 olan, dolayısıyla ayaktan izlemi uygun olan hastalardır ve kronik hastalık öyküsüne göre iki gruba ayrılmaktadır. Grup-1a kronik hastalık (kronik böbrek, kalp, akciğer, karaciğer, nörolojik hastalıklar vb) öyküsü olmayan, grup-1b ise kronik hastalık öyküsü olan hastalardır (5).

Grup 2’de CURB-65 skoru ≥ 2 veya PSI skoru >90 olan ve hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalar bulunmaktadır. Hastaneye yatış kararı verilen hastalar yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmedir (5).

Hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda, dirençli enfeksiyonlar için risk faktörleri belirlenmiştir. Bu risk faktörleri son 3 ay içerisinde hastaneye yatış, son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımı ve son 6 ay içerisinde solunum yolu örneklemelerinde dirençli patojenlerin izole edilmiş olmasıdır. Dirençli enfeksiyon için risk faktörü olan hastalara anti-Pseudomonas etkinliği olan antibiyotikler başlanmalıdır (5).

Ayaktan veya yatarak tedavi gören TGP hastalarında olası etkenler ve ampirik antibiyotik seçimi Tablo-6 ve Tablo-7’de verilmiştir.

Tablo-6 Ayaktan Tedavi Gören Hastalarda Olası Etkenler ve Antibiyotik Seçimleri (5)

	Olası etkenler	Antibiyotik seçimi
Grup 1a (Kronik hastalığı olmayanlar)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> Virüsler	Amoksisilin
		Amoksisilin + Makrolid ya da doksisiklin
Grup 1b (Kronik hastalığı olanlar)	Grup 1a bakterileri <i>Haemophilus influenzae</i> Enterik gram negatif basiller	2.-3. kuşak oral sefalosporin
		2.-3. kuşak oral sefalosporin + Makrolid ya da doksisiklin
		Amoksisilin-klavulanik asit
		Amoksisilin-klavulanik asit + Makrolid ya da doksisiklin
		Solunum kinolonu ile monoterapi

Tablo-7 Hastaneye Yatırılarak Tedavi Edilen Hastalarda Olası Etkenler ve Antibiyotik Seçimleri (5)

	Olası etkenler	Antibiyotik seçimi
Dirençli etken için risk faktörü olmayan hastalar	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	3. kuşak anti-Pseudomonas olmayan sefalosporin + Makrolid

	Enterik Gram negatif basiller <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Virüsler	Betalaktam+betalaktamaz inhibitörü (BL+BLİ) + Makrolid
		Solunum florokinolonu (servise yatan hastalar) 3. Kuşak sefalosporin ya da BL+BLİ + Solunum florokinolonu (YBÜ'ne yatan hastalar)
Dirençli etken için risk faktörü olmayan hastalar	Risk faktörü olmayan hastalardaki etkenler <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten enterik Gram negatif basiller	Anti-Pseudomonas beta- laktam + Siprofloksasin
		Anti-Pseudomonas beta- laktam + Aminoglikozid + Makrolid

2.2.1.12. Mortalite:

Pnömoni dünyada mortalite sebepleri arasında üst sıralarda yer almaktadır. Dünyada ölüm sebepleri arasında 4. sırada yer alırken, enfeksiyona bağlı ölüm sebepleri arasında ise ilk sırada yer almaktadır (4).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda; TGP tanısıyla hastanede yatırılarak takip edilen 97 hastada mortalite %6.2 olarak saptanmıştır (42). 72 TGP olgusunun dahil edildiği bir başka çalışmada ise mortalite %10.4 saptanmıştır (43).

Taşbakan ve ark. yaptığı çalışmada; SBİP ve TGP tanısı ile hastanede yatırılarak tedavi edilen hastalar karşılaştırılmıştır. SBİP ve TGP olgularında mortalite oranları sırasıyla %34.7 ve %9 olarak saptanmıştır (44).

Ramirez ve ark. yaptığı çalışmada ABD’de toplumda gelişen pnömoni hastalarının insidans ve mortalitesinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Hastanede hospitalizasyon süresinde ölüm oranı %6.5 olarak saptanmıştır. Bu oran ABD’de yıllık 102821 ölüme karşılık gelmektedir. 30 gün, 6 ay ve 1 yıllık mortalite oranları ise sırasıyla %13, %23.4 ve %30.6 olarak hesaplanmıştır (16).

Falguera ve ark. yaptığı bir çalışmada 3272 TGP tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar gram negatif basil üremesi olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Gram negatif üremesi olan grupta mortalite daha yüksek bulunmuştur (%36’ya karşı %7; $p < 0.001$) (26) .

Prina ve ark. yaptığı çalışmada 1597 TGP tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 94 (%6)’ünde PES patojenleri saptanmıştır. PES patojenleri, 30 günlük mortalite riskinde artışla ilişkili bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (%95 GA 1.20-5.25, OR:2.51, $p < 0.015$) (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü:

Çalışmamıza, 01 Ocak 2015-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında yatarak tedavi edilen toplumda gelişen pnömoni tanılı olgular dahil edilmiştir. Çalışmamız; tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. 21.04.2022 tarihli 22-4.1T/42 numaralı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul onayı alınmıştır.

3.2. Çalışma Popülasyonu:

Çalışmamıza, 01 Ocak 2015-31 Aralık 2019 tarihleri arasında toplumda gelişen pnömoni tanısı ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında yatarak tedavi edilen ve hastaneye yatış sırasında alınan örneklerin bakteriyolojik kültürlerinde bir etken üreyen tüm olgular dahil edilmiştir.

Alınma ve dışlanma kriterleri aşağıda listelenmiştir:

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olma
- Toplumda gelişen pnömoni tanısıyla yatış endikasyonu olması
- Son 15 gün içerisinde hastaneye yatış öyküsü olmaması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Hastaneye yatıştan 48 saatten daha geç bir günde alınan bir örnekte üreme olan hastalar
- Bir başka merkezde yatarak tedavi sonrası kliniğimize devir alınan ve solunum yolu örneklemede üreme olan hastalar

Çalışmaya alınan olgular duyarlı ve dirençli etken üreyenler olarak iki alt gruba ayrılmış, dirençli etken soyutlanan grup çalışma grubu, duyarlı bir etken raporlanan grup kontrol grubu olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda duyarlı bakteriler; duyarlı/orta duyarlı/orta dirençli *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenza*, metisilin duyarlı *S.aureus*, GSBL(-) enterik gram negatif bakteriler olarak kabul edilmiştir. Dirençli bakteriler ise, yüksek dirençli *S. pneumoniae*, metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA), GSBL(+) enterik gram negatif bakteriler, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* olarak tanımlanmıştır.

Çalışmaya ayrıca, 01 Ocak 2019-31 Aralık 2019 tarihleri arasında TGP tanısıyla yatarak tedavi edilen ve solunum yolu örneklemede üremesi olmayan hastalar da ikinci kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

Hastalarda değerlendirilen ve veri tabanına kaydedilen parametreler; yaşı, cinsiyet, yaşıdığı yer (ev, bakımevi, huzurevi), evde yara bakımı uygulanma öyküsü, beslenme şekli (oral, nazogastrik, perkütan endoskopik gastrostomi), kronik hastalıklar (akciğer, nörolojik, kardiyak, hipertansiyon, Diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği), immünsüpresyon, splenektomi öyküsü, düzenli ilaç kullanımı, yangısal biyogöstergeler (CRP, PCT), son 3 ay içinde hastaneye yatış ve antibiyotik kullanımı, son 1 ay içerisinde hemodiyaliz öyküsü, son 6 ay içinde yapılan solunum örneği kültür sonuçları, CURB-65, PSI skoru, YBÜ ihtiyacı, hastanede yatış süresi ve mortalitedir.

3.3. İstatistiksel Yöntem

İstatistik analizler için IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Nümerik değişkenlerin normal dağılım kontrolü Kolmogorov Smirnov Testi ile incelendi. Normal dağılışı uyumu gözlenmediği için gruplar arası karşılaştırmalarda 2 grup için Mann-Whitney U Testi, 3 ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis ve sonrasında ikili karşılaştırmalar için Dunn Testleri (Bonferroni düzeltmesi ile) kullanıldı. Kategorik değişkenler arası ilişkiler Ki-Kare Analizi veya Fisher Tam Olasılık Testi (beklenen değerin 5'ten küçük olduğu tüm tablolarda) ile değerlendirildi. Ayrıca üreme ve mortalite üzerine etkili değişkenler tekli ve çoklu Lojistik regresyon analizi ile incelendi. Tüm hipotez testleri 0,05 önem seviyesinde iki yönlü olarak uygulandı.

4.BULGULAR

Çalışmamıza, 01 Ocak 2015-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında toplumda gelişen pnömoni tanısıyla yatarak tedavi edilen toplam 323 hasta (83-%25.7-kadın, yaş ortalaması 65.83±15.9) dahil edilmiştir. Hastalar, solunum yolu örneklemeğinde; dirençli bakteri üremesi olan 119 (%36.8), duyarlı bakteri üremesi olan 101 (%31.3) ve üreme olmayan 103 (%31.9) hasta olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.

01 Ocak 2019-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs hastalıkları kliniğinde TGP tanısıyla toplam 146 hasta takip edilmiştir. 146 hastanın solunum yolu örneklemelerinde, 25 (%17.12) hastada dirençli etken, 18 (%12.32)'inde duyarlı etken saptanmış, 103 (%70.56)'ünde üreme olmamıştır. Üreme olmayan hasta sayısının çok yüksek olması ve tüm 2015-2018 döneminde kültürlerde üreme olmayan hastalara ilişkin doğru verilere erişimde önemli sıkıntılar olması nedeniyle, çalışmaya yalnızca 2019 yılında solunum yolu örneklemeğinde üreme olmayan hastalar dahil edilmiştir. 2019 yılında etken saptanma oranı %29.5 olarak bulunmuştur.

323 hastanın 309'unda komorbidite mevcuttu. En fazla görülen komorbidite 127 (%39.3) hasta ile KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), 2. sıklıkta ise 111 (%34.4) hasta ile HT (hipertansiyon) idi. Hastaların komorbiditeleri Tablo-8'de özetlenmiştir.

Tablo-8 Komorbid hastalıklar

Komorbiditeler	Hasta sayısı %
Komorbidite	309 (%95.6)
Koroner arter hastalığı (KAH)	61 (%18.9)
Konjestif kalp yetmezliği (KKY)	34 (%10.5)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)	127 (%39.3)
Bronşektazi	56 (%17.3)
Hipertansiyon (HT)	111 (%34.4)

Diabetes mellitus (DM)	65 (%20.1)
Alzheimer	19 (%5.9)
Serebro vasküler olay (SVO)	19 (%5.9)
Parkinson	8 (%2.5)
Kronik böbrek yetmezliği (KBY)	26 (%8)
Kronik HD (hemodiyaliz)	4 (%1.2)
Kronik akciğer hastalığı	206 (%63.8)
Kronik kalp hastalığı	79 (%24.5)
Kronik nörolojik hastalığı	55 (%17)
Kronik karaciğer hastalığı	4 (%1.2)
İmmünsüpresyon	54 (%16.7)
Malignite	77 (%23.8)

Solunum yolu örneklemede dirençli bakteri üremesi olan 119 (%36.8), duyarlı bakteri üremesi olan 101 (%31.3) hasta incelendiğinde 82 (%37.2) hastada *P.aeruginosa*, 30 (%13.6) hastada *S. pneumoniae* ürediği görülmüştür. Solunum yolu örneklemede üreme olan hastalarda görülen mikrobiyolojik etkenler Tablo-9'da verilmiştir.

Tablo-9 Duyarlı ve dirençli üremesi olan hastalarda mikrobiyolojik etkenler

Mikrobiyolojik etkenler	Hasta sayısı (%)
S. pneumoniae	30 (%13.6)
H. influenza	29 (%13.1)
M. catarrhalis	11 (%5)

MSSA	28 (%12.7)
MRSA	9 (%4)
GSBL (+) K. pneumoniae	10 (%4,5)
GSBL (-) K. pneumoniae	5 (%2.2)
GSBL (+) E.coli	9 (%4)
GSBL (-) E.coli	1 (%0.4)
P.aeruginosa	82 (%37.2)
S. maltophilia	5 (%2.2)
Enterococcus spp	1 (%0.4)

*MSSA: Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*, MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, S.maltophilia: *Stenotrophomonas maltophilia*

4.1. Dirençli etken üremesi olan grup, duyarlı etken üremesi olan ve üreme olmayan grubun karşılaştırılması

323 hasta, dirençli bakteri üremesi olan, duyarlı bakteri üremesi olan ve üreme olmayanlar olmak üzere 3 grupta incelenmiştir. Bu 3 grup arasında yaş ($p=0.511$) ve cinsiyet ($p=0.484$) açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Dirençli üreme olan grupta, duyarlı üreme olan gruba göre komorbiditelerin, immobil hasta sayısının ve son 6 ayda dirençli bir etken üreme sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0.027$, $p=0.004$, $p=0.040$). Komorbiditeler bireysel olarak incelendiğinde KBY ($p=0.310$), kronik karaciğer hastalığı ($p=0.266$), kronik kalp hastalığı ($p=0.888$), kronik nörolojik hastalık ($p=0.252$), immünsüpresyon ($p=0.549$) açısından 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bronşektazi, dirençli üremesi olan hastalarda diğer iki gruba göre daha sık görülmüştür ($p=0.000$). Kronik akciğer hastalığı dirençli ve duyarlı üremesi olan hastalarda, üremesi olmayan hastalara göre daha fazla saptanmıştır ($p=0.000$). Üç grubun demografik veriler ve komorbiditeler açısından karşılaştırılması Tablo-10'de verilmiştir.

Tablo-10 Dirençli üreme, duyarlı üreme olan ve üreme olmayan hastaların demografik veriler ve komorbiditeler açısından karşılaştırılması

	Dirençli üreme olan hastalar n (%) N=119	Duyarlı üreme olan hastalar n (%) N=101	Üreme olmayan hastalar n (%) N=103	p değeri
Yaş	64.18 (± 18.52)	66.11 (±13.47)	67.45 (±14.79)	0.511
Cinsiyet				
Erkek	88 (%73.9)	79 (%78.2)	73 (%70.9)	0.484
Kadın	31 (%26.1)	22 (%21.8)	30 (%29.1)	
İmmobilizasyon	<u>26 (%21.8)</u>	<u>8 (%7.9)</u>	10 (%9.7)	0.004
Son 6 ayda dirençli üreme	<u>28 (%23.5)</u>	<u>7 (%6.9)</u>	2 (%1.9)	0.040
Komorbidite	<u>118 (%99.2)</u>	96 (%95.0)	<u>95 (%92.2)</u>	0.027
Kronik böbrek yetmezliği	6 (%5.0)	10 (%10.0)	10 (%9.7)	0.310
Kronik akciğer hastalığı	<u>85 (%71.4)</u>	<u>74 (%74.0)</u>	47 (%45.6)	0.000
Bronşektazi	<u>41 (%34.5)</u>	<u>10 (%10.0)</u>	<u>5 (%4.9)</u>	0.000
Kronik karaciğer hastalığı	0 (%0)	2 (%2.0)	2 (%1.9)	0.266
Kronik nörolojik hastalık	24 (%20.2)	12 (%12.0)	19 (%18.4)	0.252

Kronik kalp hastalığı	28 (%23.5)	24 (%24.0)	27 (%26.2)	0.888
İmmünsüpresyon	17 (%14.3)	20 (%19.8)	17 (%16.5)	0.549

Çalışmamızda, splenektomi öyküsü olan hasta olmaması nedeniyle, bu parametre değerlendirmeye alınamamıştır.

Olguların sağlık hizmeti kullanım öyküsü açısından karşılaştırmaları Tablo-11’de özetlenmiştir.

Tablo-11 Dirençli üreme, duyarlı üreme olan ve üreme olmayan hastaların antibiyotik kullanım, hastaneye yatış öyküsü ve HD ihtiyacı açısından karşılaştırılması

	Dirençli üreme olan hastalar n (%) N=119	Duyarlı üreme olan hastalar n (%) N=101	Üreme olmayan hastalar n (%) N=103	p değeri
Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı	<u>62 (%52.1)</u>	<u>36 (%35.6)</u>	43 (%41.7)	0.017
Son 3 ay içinde hastaneye yatış	<u>44 (%36.9)</u>	19 (%18.8)	<u>11 (%10.7)</u>	0.000
Son 1 ay içinde hemodiyaliz öyküsü	2 (%1.6)	1 (%0.9)	1 (%0.9)	1.000

*HD:hemodiyaliz

Üç çalışma grubu, beslenme şekilleri açısından karşılaştırıldığında, nazogastrik sonda ya da perkütan endoskopik gastrostomi aracılığıyla beslenen hastalarda dirençli enfeksiyon görülme sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür ama bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bulgular Tablo-12’de özetlenmiştir.

Tablo-12 Dirençli üreme, duyarlı üreme olan ve üreme olmayan hastaların beslenme şekilleri açısından karşılaştırılması

	Dirençli üreme olan hastalar n (%) N=119	Duyarlı üreme olan hastalar n (%) N=101	Üreme olmayan hastalar n (%) N=103	p değeri
Oral beslenme	109 (%91.6)	98 (%97.0)	99 (%96.1)	0.414
Nazogastrik beslenme ya da PEG ile beslenme	10 (%8.4)	3 (%2.9)	4 (%3.8)	

* PEG:Perkütan endoskopik gastrostomi

Üç grup, kullandığı ilaçlar açısından incelendiğinde, dirençli üreme olan hastalarda bronkodilatatör kullanımı üreme olmayan hastalara göre daha fazla saptanmıştır (p=0.000). Üç grubun kullandığı ilaçlar açısından karşılaştırılması Tablo-13’te verilmiştir.

Tablo-13 Dirençli üreme, duyarlı üreme olan ve üreme olmayan hastaların kullandığı ilaçlar açısından karşılaştırılması

	Dirençli üreme olan hastalar n (%) N=119	Duyarlı üreme olan hastalar n (%) N=101	Üreme olmayan hastalar n (%) N=103	p değeri
Bronkodilatatör kullanımı	<u>61 (%51.2)</u>	44 (%43.5)	<u>30 (%29.1)</u>	0.000
İnhale kortikosteroid kullanımı	29 (%24.3)	27 (%26.7)	20 (%19.4)	0.172
Proton pompa inhibitörü kullanımı	20 (%16.8)	17 (%16.8)	18 (%17.4)	0.877

Evde yara bakımı alan (n=4), huzurevinde kalan (n=2) ve bakımevinde kalan hasta sayılarının (n=3) analiz için yeterli olmaması nedeniyle, hastaların yaşadıkları ortam değerlendirmeye alınamamıştır.

4.1.1. Çalışma gruplarının pnömoni ağırlığı ve prognoz açısından değerlendirilmesi

Dirençli grup ile diğer gruplar arasında PSI skorunda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Duyarlı üreme olan grupta üreme olmayan gruba göre PSI skoru daha yüksek bulunmuştur (p=0.027). Üç grubun CURB-65 ve PSI skoru açısından değerlendirilmesi Tablo-14'te verilmiştir.

Tablo-14 Dirençli üreme, duyarlı üreme olan ve üreme olmayan hastalarda PSI ve CURB-65 skoru ilişkisi

	Dirençli üreme olan hastalar n (%) N=119	Duyarlı üreme olan hastalar n (%) N=101	Üreme olmayan hastalar n (%) N=103	p değeri
PSI	123.4 (±51.8)	<u>132.8 (±44.6)</u>	<u>116.58 (±36.6)</u>	0.027
CURB-65	1.8 (±1.3)	2.12 (±1.3)	1.72 (±1.1)	0.152

Üç grup, prognoz açısından değerlendirildiğinde üreme olan hastaların (dirençli ya da duyarlı) daha sıklıkla YBÜ ihtiyacı gerektirdikleri görülmüştür (p=0.000). Dirençli üreme olan grupta mortalite, üreme olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (p=0.006). Üç grubun prognoz açısından değerlendirilmesi Tablo-15A'da özetlenmiştir.

Tablo-15 Dirençli üreme, duyarlı üreme olan ve üreme olmayan hastaların prognoz açısından değerlendirilmesi: A. Üç grubun ayrı ayrı değerlendirilmesi, B. İki kontrol grubunun birleştirilerek dirençli olgularla karşılaştırılması

A	Dirençli üreme olan hastalar n (%) N=119	Duyarlı üreme olan hastalar n (%) N=101	Üreme olmayan hastalar n (%) N=103	p değeri

YBÜ ihtiyacı, n(%)	<u>49 (%41.2)</u>	<u>43 (%42.6)</u>	<u>18 (%17.5)</u>	0.000
Mortalite, n(%)	<u>26 (%21.8)</u>	20 (%19.8)	<u>7 (%6.8)</u>	0.006
Hastanede yatış süresi (gün)	13.3 (±10.36)	12.3 (±9.56)	10.1 (±4.88)	0.185

Dirençli etken saptanan grup, iki kontrol grubu (duyarlı etken saptanan ve etken saptanmayan) ile prognoz açısından karşılaştırıldığında YBÜ ihtiyacı ($p=0.039$), mortalite ($p=0.043$) dirençli etken saptanan grupta daha fazla bulunmuştur. Hastanede yatış süresi, dirençli etken saptanan grupta daha uzun saptanmıştır ($p=0.037$). Tablo 15B’de özetlenmiştir.

B	Dirençli üreme olan hastalar n (%) N=119	İki kontrol grubu birlikte n (%) N=204	p değeri
YBÜ ihtiyacı, n(%)	49 (%41.2)	61 (%29.9)	<u>0.039</u>
Mortalite, n(%)	26 (%21.8)	27 (%13.2)	<u>0.043</u>
Hastanede yatış süresi (gün)	13.3 (± 10.36)	11.14 (±7.63)	<u>0.037</u>

4.2. Dirençli etken üremesi olan grup ile iki kontrol grubunun birleştirilerek karşılaştırılması

Hastalar, dirençli üremesi olan ve kontrol grupları (duyarlı üremesi olan+üremesi olmayan) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Dirençli enfeksiyonlar için risk faktörleri tek değişkenli analiz ile değerlendirilmiştir. Bu iki grup ele alındığında, son 6 ayda dirençli etken üremesi (p=0.049), komorbiditesi (p=0.046), bronşektazisi (p=0.000), bronkodilatatör kullanımı (p=0.001), son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü (p=0.000) olan hastalarda dirençli etken üreme sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır.

Risk faktörleri çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, bronşektazinin (OR:9.4, (p=0.000)) ve son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü olmasının (OR: 4.9, (p=0.000)) dirençli enfeksiyon için anlamlı bağımsız risk faktörleri olduğu görülmüştür. Bulgular Tablo-16’da özetlenmiştir.

Tablo-16 Dirençli üreme olan ve duyarlı üreme olan-üreme olmayan hastaların karşılaştırılması, dirençli üreme için risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi

Risk Faktörleri		Dirençli üreme olan hastalar n (%) N=119	Duyarlı üreme olan hastalar + Üreme olmayan hastalar n (%) N=204	Tek <u>değişkenli</u> <u>analiz</u> OR/%95 GA	p değeri	<u>Cok</u> <u>değişkenli</u> <u>analiz</u> OR/%95 GA	p değeri
Son 3 ay içinde hastaneye yatış	Var	44 (%36.9)	30 (%14.7)	3.5 /2.07- 6.11	0.000	4.9 /2.61- 9.10	0.000
	Yok	70 (%58.8)	170 (%83.3)				

Son 6 ayda dirençli üreme	Var	28 (%23.5)	9 (%4.4)	3.5 /1.00-12.56	0.049		
	Yok	7 (%5.8)	8 (%3.9)				
Komorbidite	Var	118 (%99.1)	191 (%93.6)	8.0 /1.03-62.19	0.046	2.98/0.36-24.53	0.310
	Yok	1 (%0.08)	13 (%6.3)				
Bronşektazi	Var	41 (%34.4)	15 (%7.3)	6.5 /3.44-12.59	0.000	9.4 /4.60-19.23	0.000
	Yok	78 (%65.5)	188 (%92.1)				
Bronkodilatatör kullanımı	Var	61 (%51.2)	74 (%36.2)	2.3 / 1.42-3.81	0.001	1.66/0.93-2.94	0.083
	Yok	41(%34.4)	116 (%56.8)				

*OR:odds ratio, GA:güven aralığı

4.3. Dirençli etken üremesi olan grup ile duyarlı etken üreyen grubun (Birinci kontrol grubu) karşılaştırılması

Dirençli etken üreyen hastalar yalnızca duyarlı etken üreyen hastalar (birinci kontrol grubu) ile karşılaştırıldığında (tek değişkenli analiz), dirençli üreme olan grupta immobilité (p=0.006), son 6 ayda dirençli üreme (p=0.023), bronşektazi (p=0.000), son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı (p=0.007) daha yüksek oranda görülmüştür. Bulgular Tablo-17’de özetlenmiştir.

Çok değişkenli analizde, immobilizasyon (OR:5.6, (p=0.001)), bronşektazi (OR:6.0, (p=0.000)), son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı (OR:2, (p=0.022)) dirençli enfeksiyon için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bulgular Tablo-17’de özetlenmiştir.

Tablo-17 Dirençli üreme olan ve duyarlı üreme olan hastaların karşılaştırılması, dirençli üreme için risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi

Risk faktörleri		Dirençli üreme olan hastalar n (%) N=119	Duyarlı üreme olan hastalar n (%) N=101	<u>Tek değişkenli analiz</u> OR/%95 GA	p değeri	<u>Çok değişkenli analiz</u> OR/%95 GA	p değeri
İmmobilite	Var	26 (%21.8)	8 (%7.9)	3.2 /1.39-7.55	0.006	5.6 /1.89-11.33	0.001
	Yok	93 (%78.1)	93 (%92.0)				
Son 6 ayda dirençli üreme	Var	28 (%23.5)	7 (%6.9)	4.5 /1.23-16.93	0.023		
	Yok	7 (%5.8)	8 (%7.9)				
Bronşektazi	Var	41 (%34.4)	10 (%9.9)	4.7 /2.22-10.06	0.000	6.0 /2.72-13.17	0.000
	Yok	78 (%65.5)	90 (%89.1)				
Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı	Var	62 (%52.1)	36 (%35.6)	2.1 /1.22-3.74	0.007	2.0 /1.10-3.70	0.022
	Yok	49 (%41.1)	61 (%60.3)				

OR:odds ratio, GA:güven aralığı

4.4. Staphylococcus aureus enfeksiyonları

Çalışmaya alınan 323 hastanın 37'sinde *Staphylococcus aureus* üremesi olmuştur. Tüm üremeler içindeki payı %16.8'dir. 37 hastanın 28'inde MSSA, 9'unda MRSA üremiştir. Tüm üremeler içinde MRSA oranı %4 olarak saptanmıştır. Bir yıllık tüm TGP olguları ele alındığında *S. aureus* %4 oranında görülmüştür.

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) üremesi olan 28, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) üremesi olan 9 hasta karşılaştırılmıştır. Bu iki grup arasında yaş ($p=0.101$), cinsiyet ($p=0.446$), komorbiditeler ($p=0.432$) açısından fark saptanmamıştır. Son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda MRSA üremesi anlamlı olarak daha sık görülmüştür ($p=0.025$). *Staphylococcus aureus* üremesi olan hastalarda metisilin direnci için risk faktörleri Tablo-18'de özetlenmiştir. Bu alt gruplarda hasta sayılarının yetersiz olması nedeniyle çok değişkenli analiz yapılamamıştır.

Tablo-18 MRSA ve MSSA üremesi olan hastaların metisilin direnci için risk faktörleri açısından değerlendirilmesi

		MRSA n (%) N=9	MSSA n(%) N=28	p değeri
Yaş		62.56 (± 12.46)	66.07 (± 17.75)	0.101
Cinsiyet	Erkek	7 (%77.7)	17 (%60.7)	0.446
	Kadın	2 (%22.2)	11 (%39.2)	
6 ay içinde dirençli üreme	Var	1 (%11.1)	2 (%7.1)	1.000
	Yok	2 (%22.2)	5 (%17.8)	
İmmobilite	Var	4 (%44.4)	5 (%17.8)	0.178
	Yok	5 (%55.6)	23 (%82.1)	
Komorbidite	Var	8 (%88.9)	27 (%96.4)	0.432

	Yok	1 (%11.1)	1 (%3.5)	
Malignite	Var	2 (%22.2)	13 (%46.4)	0.262
	Yok	7 (%77.7)	15 (%53.5)	
Kronik kalp hastalığı	Var	3 (%33.3)	4 (%14.2)	0.327
	Yok	6 (%66.6)	24 (%85.7)	
KOAH	Var	2 (%22.2)	6 (%21.4)	1.000
	Yok	7 (%77.7)	22 (%78.5)	
Bronşektazi	Var	1 (%11.1)	5 (%17.8)	1.000
	Yok	8 (%88.8)	23 (%82.1)	
Kronik nörolojik hastalık	Var	4 (%44.4)	7 (%25.0)	0.404
	Yok	5 (%55.5)	21 (%75.0)	
Kronik karaciğer hastalığı	Var	0 (%0)	1 (%3.5)	1.000
	Yok	9 (%100)	27 (%96.4)	
İmmünsüpresyon	Var	1 (%11.1)	4 (%14.2)	1.000
	yok	8 (%88.8)	24 (%85.7)	
Son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü	Var	7 (%77.7)	8 (%28.5)	<u>0.025</u>
	Yok	2 (%22.2)	17 (%60.7)	
Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı	Var	6 (%66.6)	12 (%42.8)	0.443
	Yok	3 (%33.3)	14 (%50.0)	

*HD:hemodiyaliz

MRSA ve MSSA grubu hastaların kullandıkları ilaçlar açısından değerlendirildiğinde, PPI (p=1.000), bronkodilatatör (p=0.637), İKS kullanımı (p=1.000) her iki grupta benzer düzeylerde bulunmuştur. Bu bulgular Tablo-19’da özetlenmiştir.

Tablo-19 MRSA ve MSSA grubunun ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması

		MRSA n (%) N=9	MSSA n (%) N=28	p değeri
PPI kullanımı	Var	1 (%11.1)	4(%14.2)	1.000
	Yok	5 (%55.5)	17 (%60.7)	
Bronkodilatatör kullanımı	Var	1 (%11.1)	8 (%28.5)	0.637
	Yok	5 (%55.5)	16 (%57.1)	
İKS kullanımı	Var	1 (%11.1)	3 (%10.7)	1.000
	Yok	5 (%55.5)	20 (%71.4)	

*ppi:proton pompa inhibitörü, İKS:inhale kortikosteroid

MRSA ve MSSA hastaları, enfeksiyon parametreleri açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. MSSA grubunda CURB-65 skoru daha yüksek bulunmuştur (p=0.014). Bulgular Tablo-20’de özetlenmiştir.

Tablo-20 MRSA ve MSSA grubunun enfeksiyon parametreleri ve CURB-65, PSI skorlamaları karşılaştırılması

	MRSA N=9	MSSA N=28	p değeri
--	-------------	--------------	----------

CURB-65	1.56 (± 0.88)	2.68 (± 1.65)	<u>0.014</u>
PSI skoru	116.67 (± 38.42)	151.50 (± 47.83)	0.596
CRP	147.88 (± 154.10)	151.10 (± 121.36)	0.252
PCT	0.07 (± 0.05)	0.41 (± 0.10)	0.446

Metisilin dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* üremesi olan hastalar karşılaştırıldığında hastanede yatış süresi ($p=0.554$), YBÜ ihtiyacı ($p=0.432$), mortalite ($p=0.393$) açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İki grubun klinik sonuçlar açısından değerlendirilmesi Tablo-21’de özetlenmiştir.

Tablo-21 MRSA ve MSSA grubunun prognoz açısından değerlendirilmesi

		MRSA n(%) N=9	MSSA n(%) N=28	p değeri
Hastanede yatış süresi		16.44 (± 18.58)	16.07 (± 14.30)	0.554
YBÜ ihtiyacı	Var	5 (%55.5)	20 (%71.4)	0.432
	Yok	4 (%44.4)	8 (%28.5)	
Mortalite	Var	1 (%11.1)	9 (%32.1)	0.393
	Yok	8 (%88.8)	19 (%67.8)	

4.5. Streptococcus pneumoniae enfeksiyonları

323 TGP hastasının 30'unda *S. pneumoniae* üremesi olmuştur. Pnömonokok hastaları penisilin direncine göre dirençli ve duyarlı olmak üzere iki grupta incelenmiştir. 30 hastanın 3'ünde penisilin direnci saptanmıştır. Yaş ($p=0.913$), cinsiyet ($p=1.000$) ve komorbidite ($p=1.000$) yönünden her iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. Eşlik eden hastalıkları açısından incelendiğinde, kronik kalp hastalığı ($p=1.000$), KOAH ($p=1.000$), kronik nörolojik hastalık ($p=1.000$), kronik karaciğer hastalığı ($p=1.000$) açısından fark saptanmamıştır. Penisilin direnci olan grupta, son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımı diğer gruba göre daha fazla bulunmuştur. ($p=0.045$) Bulgular Tablo-22'de özetlenmiştir.

Tablo-22 *S. pneumoniae* üremesi olan hastaların penisilin direnci için risk faktörleri açısından değerlendirilmesi

<u>Pnömonokok</u> <u>Direnci</u>		Var n(%) N=3	Yok n(%) N=27	p değeri
Yaş		62.0 (± 13.89)	62.59 (± 13.76)	0.913
Cinsiyet	Erkek	3 (%100)	23 (%85.1)	1.000
	Kadın	0 (%0)	4 (%14.8)	
Komorbidite	Var	3 (%100)	24 (%88.8)	1.000
	Yok	0 (%0)	3 (%11.1)	
Malignite	Var	0 (%0)	6 (%22.2)	1.000
	Yok	3 (%100)	20 (%74.0)	
İmmünsüpresyon	Var	1 (%33.3)	5 (%18.5)	0.501
	Yok	2 (%66.6)	22 (%81.4)	
	Var	0 (%0)	6 (%22.2)	1.000

Kronik kalp hastalığı	Yok	3 (%100)	20 (%74.0)	
KOAH	Var	2 (%66.6)	14 (%51.8)	1.000
	Yok	1 (%33.3)	12 (%44.4)	
Bronşektazi	Var	0 (%0)	1(%3.7)	1.000
	Yok	3 (%100)	25 (%92.5)	
Kronik nörolojik hastalık	Var	0 (%0)	1 (%3.7)	1.000
	Yok	3 (%100)	25 (%92.5)	
Kronik karaciğer hastalığı	Var	0 (%0)	1 (%3.7)	1.000
	Yok	3 (%100)	25 (%92.5)	
Son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü	Var	1 (%33.3)	2(%7.4)	0.288
	Yok	2 (%66.6)	24 (%88.8)	
Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı	Var	3 (%100)	8 (%29.6)	<u>0.045</u>
	Yok	0 (%0)	18 (%66.6)	

Penisilin duyarlı ve dirençli *S. pneumoniae* üremesi olan hastalar ilaç kullanımı açısından karşılaştırıldığında, PPI kullanımı (p=0.474) ve bronkodilatatör kullanımı (p=0.268) her iki grupta benzer düzeylerde bulunmuştur. Dirençli enfeksiyonlar İKS kullanan olgularda daha sık görülse de, bu oran istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Penisilin direnci ile ilaç kullanımının ilişkisine ait bulgular Tablo-23’de özetlenmiştir.

Tablo-23 Pnömonokok üremesi olan hastalarda penisilin direncinin ilaç kullanımı ile ilişkisi

<u>Penisilin Direnci</u>		Var n (%) N=3	Yok n(%) N=27	p değeri
PPI kullanımı	Var	1 (%33.3)	4 (%14.8)	0.474
	Yok	2 (%66.6)	20 (%74.0)	
Bronkodilatatör kullanımı	Var	3 (%100)	15 (%55.5)	0.268
	Yok	0 (%0)	11 (%40.7)	
İKS kullanımı	Var	3 (%100)	9 (%33.3)	0.075
	Yok	0 (%0)	15 (%55.5)	

Duyarlı ve dirençli enfeksiyonu olan iki grup arasında CRP düzeylerinde bir fark saptanmamış. PCT değerleri yeterli sayıda hastada bakılmadığından, analiz yapılmamıştır. CURB-65 ve PSI skoru penisilin direnci olmayan grupta daha yüksek bulunmuştur. Bulgular Tablo-24’de özetlenmiştir.

Tablo-24 Pnömonokok üremesi olan hastalarda penisilin direncinin enfeksiyon parametreleri ve CURB-65, PSI skoru ile ilişkisi

<u>Penisilin Direnci</u>	Var	Yok	p değeri
CURB-65	1.0 (± 0.00)	1.89 (± 1.34)	0.041
PSI skoru	96.0 (± 11.26)	123.63 (± 47.65)	0.057
CRP	90.0 (± 64.71)	152.33 (± 129.47)	0.256

Hastanede yatış süresi, penisiline duyarlı pnömokok enfeksiyonu olan grupta daha uzun bulunmuştur. YBÜ ihtiyacı ve mortalite açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. Bu bulgular Tablo-25’de özetlenmiştir.

Tablo-25 Pnömokokların penisilin direnci ile klinik sonuçların ilişkisi

<u>Penisilin Direnci</u>		Var n(%) N=3	Yok n(%) N=27	p değeri
Hastanede yatış süresi		5.33 (±0.57)	11.22 (±7.44)	<u>0.042</u>
YBÜ ihtiyacı	Var	0 (%0)	10 (%37.0)	0.532
	Yok	3 (%100)	17 (%62.9)	
Mortalite	Var	0 (%0)	5 (%18.5)	1.000
	Yok	3 (%100)	22 (%81.4)	

4.6. Makrolid kullanımının klinik sonuçlara etkisi

323 hastanın 98’inde makrolid grubu antibiyotik kullanılmıştır. Makrolid grubu antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan hastalar arasında, hastanede yatış süresi (p=0.220), YBÜ ihtiyacı (p=0.726), mortalite (p=0.182) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Makrolid kullanımının klinik sonuçlar ile ilişkisi Tablo-26’da özetlenmiştir.

Tablo-26 Makrolid grubu antibiyotik kullanımının klinik sonuçlar ile ilişkisi

Makrolid kullanımı		Var n (%) N=98	Yok n (%) N=225	p değeri
Hastanede yatış süresi		10.58 (± 6.12)	12.50 (± 9.66)	0.220
YBÜ ihtiyacı	Var	32 (%33.0)	78 (%35.0)	0.726
	Yok	66 (%67.0)	147 (%65.0)	
Mortalite	Var	12 (%12.4)	41 (%18.4)	0.182
	Yok	86 (%87.6)	184 (%81.6)	

4.7. Mortalite için risk faktörleri

Çalışmaya alınan 323 TGP hastasının 53(%16.4)'ünün öldüğü saptanmıştır. Mortalite için risk faktörleri değerlendirildiğinde cinsiyet ve komorbidite varlığının mortalite ile ilişkili olmadığı görülmüştür (sırasıyla $p=0.831$ ve 0.606). Buna karşılık, eşlik eden hastalıklar tek tek incelendiğinde Alzheimer ($p=0.004$), kronik nörolojik hastalık ($p=0.020$) ölen hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür. Malignite, ölen hastalarda daha fazla görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p=0.063$). Ölen hastaların yaşlarının daha ileri olduğu görülmüştür ($p=0.000$).

Ölen hastalarda kreatinin (kre) düzeyi daha yüksek ($p=0.016$), albümin değeri ise daha düşük ($p=0.000$) bulunmuştur. Hb değerinde iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Mortalite için risk faktörleri çok değişkenli analiz ile incelendiğinde, düşük albümin değerinin ($p=0.000$) mortaliteyi öngörmeye anlamlı bir değişken olduğu saptanmıştır. Bulgular Tablo-27'de verilmiştir.

Tablo-27 Mortalite için risk faktörleri, demografik veriler, komorbid hastalıklar ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi

Risk Faktörleri		Mortalite var n (%) N=53	Mortalite yok n (%) N=270	Tek değişkenli analiz OR/ %95 GA	p değeri	Çok değişkenli analiz OR/ %95 GA	p değeri
Cinsiyet	Kadın	13 (%24.5)	70 (%25.9)	1.07 /0.54-2.13	0.831		
	Erkek	40 (%75.5)	200 (%74.1)				
Yaş		73.66 (±11.22)	64.29 (±16.34)	1.05 /1.02-1.08	0.000	0.94/0.79- 1.14	0.578
Komorbidite	Var	50 (%94.3)	259 (%95.5)	0.70 /0.19-2.62	0.606		
	Yok	3 (%5.7)	11 (%4.1)				
Malignite	Var	18 (%34.0)	59 (%21.9)	1.83 /0.96-3.46	0.063	5.29/0.17- 160.70	0.339
	Yok	35 (%66.0)	210 (%78.1)				
Alzheimer	Var	8 (%15.1)	11 (%4.1)	4.17 /1.59-10.93	0.004	1.79/0.41- 7.81	0.437
	Yok	45 (%84.9)	258 (%95.9)				
KOAHA	Var	17 (%32.1)	110 (%40.9)	0.68 /0.36-1.27	0.232		
	Yok	36 (%67.9)	159 (%59.1)				
Bronşektazi	Var	5 (%9.4)	51 (%19.0)	0.44 /0.16-1.17	0.102		
	Yok	48 (%90.6)	218 (%81.0)				
Kronik kalp hastalığı	Var	15 (%28.3)	64 (%23.8)	1.26 /0.65-2.44	0.486		
	Yok	38 (%71.7)	205 (%76.2)				
Kronik karaciğer hastalığı	Var	1 (%1.9)	3 (%1.1)	1.70 /0.17-16.71	0.647		
	Yok	52 (%98.1)	266 (%98.9)				
Kronik nörolojik hastalık	Var	15 (%28.3)	40 (%14.9)	2.26 /1.13-4.48	0.020	0.06/0.00- 9.04	0.274
	Yok	38 (%71.7)	229 (%85.1)				
İmmünsüpresyon	Var	9 (%17.0)	45 (%16.7)	1.02 /0.46-2.24	0.955		
	Yok	44 (%83.0)	225 (%83.3)				
Albümin		30.23 (±7.12)	35.68 (±5.69)	0.86 /0.81-0.91	0.000	0.89/ 0.84- 0.94	0.000

Hemoglobin	11.43 (±4.03)	12.10 (±3.83)	0.93 /0.83-1.04	0.248		
Kreatinin	1.46 (±1.06)	1.08 (±0.79)	1.48 /1.11-1.98	0.016	0.93/0.60-1.45	0.758

OR:odds ratio, GA:güven aralığı

Dirençli bakteri üremesi olan hastalarda üreme olmayan hastalara göre mortalite daha yüksek bulunmuştur (p=0.009). Son 6 ayda dirençli etken üremesi olan hastalarda mortalite açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0.163). Bulgular Tablo-28’de özetlenmiştir.

Tablo-28 Mortalite için risk faktörleri: Solunum yolu örneklerinde dirençli etken üreme ilişkisi

Risk Faktörleri		Mortalite var n (%) N=53	Mortalite yok n (%) N=270	Tek değişkenli analiz OR/%95 GA	p değeri	Çok değişkenli analiz OR/% 95 GA	p değeri
Son 6 ayda dirençli üreme	Var	4 (%7.5)	33 (%12.2)	0.33/0.07-1.56	0.163		
	Yok	4 (%7.5)	11 (%4.0)				
Çoklu ilaca dirençli etken	Dirençli	26 (%49.0)	93 (%34.4)	3.83/1.58-9.26	0.009	2.46/0.79-7.64	0.119
	Duyarlı	20 (%37.7)	81 (%30.0)				
	Üreme yok	7 (%13.2)	96 (%35.5)				

OR:odds ratio, GA:güven aralığı

Ölen 53 hastada, PSI skoru ($p=0.000$), CURB-65 ($p=0.000$), CRP ($p=0.088$), PCT ($p=0.042$) değeri daha yüksek saptanmıştır.

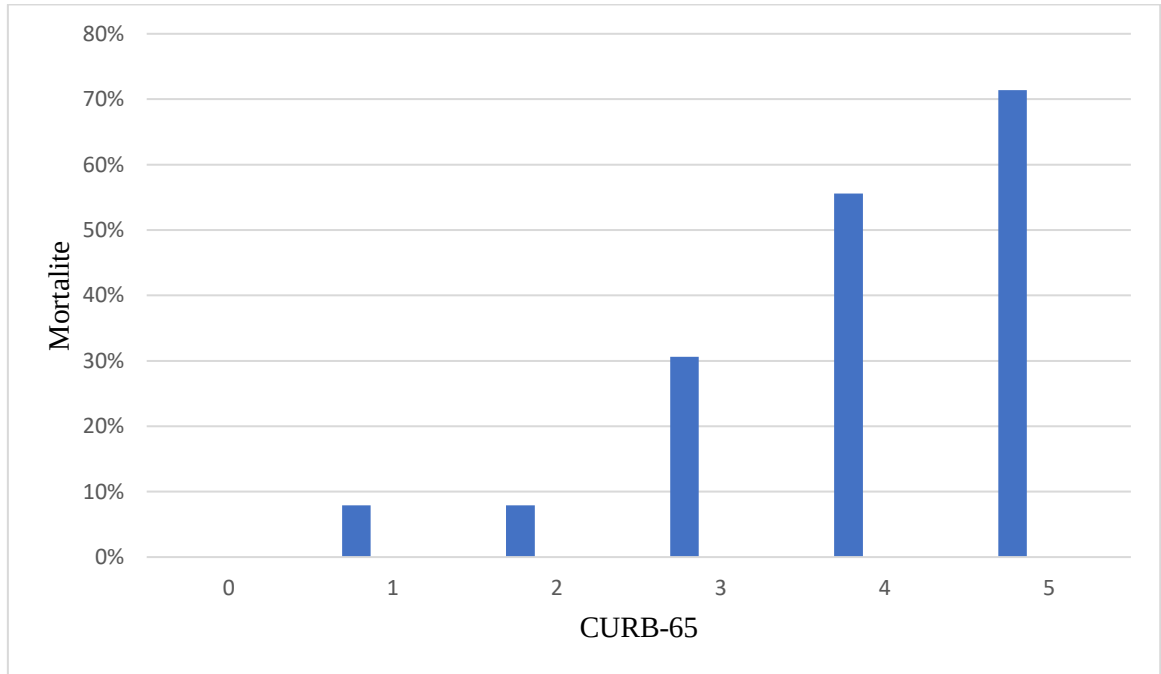
Bu parametreler çok değişkenli analiz ile incelendiğinde, PSI skoru yüksekliğinin ($p=0.000$) mortaliteyi öngörmeye anlamlı bir değişken olduğu saptanmıştır. Bulgular Tablo-29'da özetlenmiştir.

Tablo-29 Mortalitenin enfeksiyonun ağırlığını gösteren skorlama sistemleri ve biyogöstergeler ile ilişkisi

Risk Faktörleri	Mortalite var n (%) N=53	Mortalite yok n (%) N=270	Tek değişkenli analiz OR/%95 GA	p değeri	Çok değişkenli analiz OR/%95 GA	p değeri
PSI	169.92 (± 29.40)	115.20 (± 42.59)	1.04 /1.03- 1.05	0.000	1.04 /1.02- 1.05	0.000
CURB-65	3.09 (± 1.13)	1.64 (± 1.13)	2.97 /2.16- 4.08	0.000	1.77/0.42- 7.35	0.429
CRP	160.75(± 121.6 9)	131.57 (± 11.30)	1.00 /1.00- 1.00	0.088		
PCT	1.44 (± 2.65)	1.16 (± 3.57)	1.45 /1.01- 2.09	0.042	1.20/0.45- 3.21	0.704

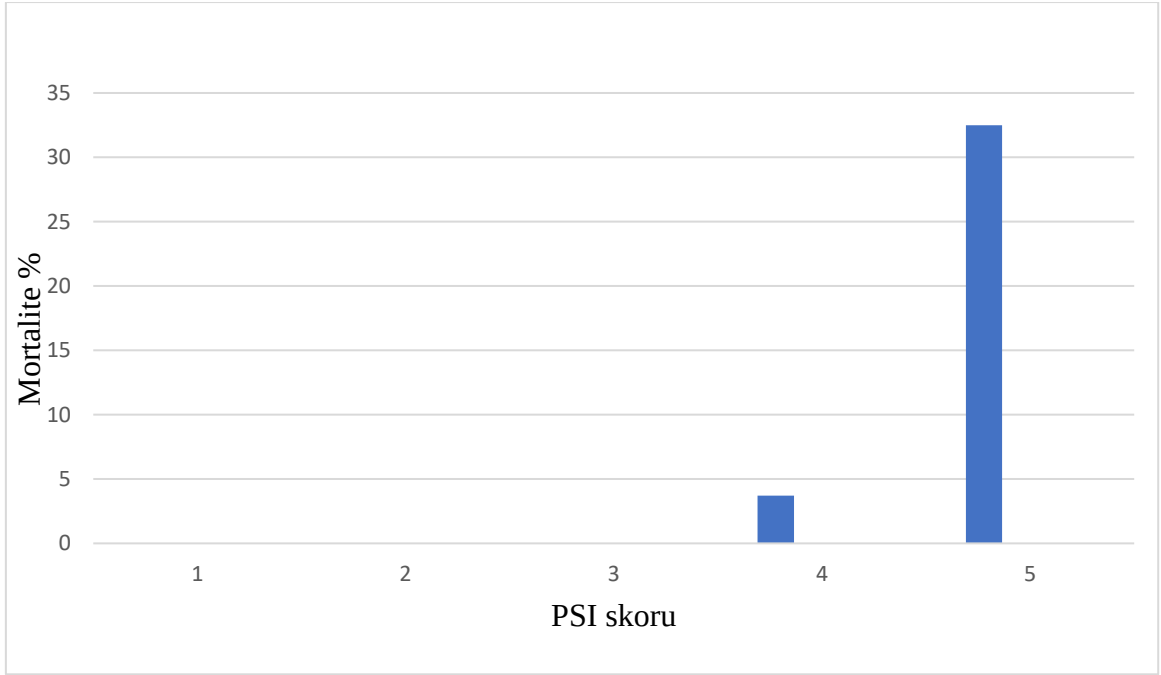
OR:odds ratio, GA:güven aralığı

Ölen hastalarda, CURB-65 skoru daha yüksek bulunmuştur. ($p=0.000$, %95 GA 2.16-4.08) CURB-65 skoru 0 olan hasta sayısı 50 olup bu grupta ölüm görülmemiştir. CURB-65 skoru 1 olan grupta 76 hasta mevcut olup 6 hasta ölmüş ve ölüm oranı %7.9 olarak hesaplanmıştır. CURB-65 skoru 2 olan 101 hastanın 8'i ölmüş olup mortalite %7.9'dur. CURB-65 skoru 3 olan 62 hastanın 19'u ölmüştür ve ölüm oranı %30.6'dır. CURB-65 skoru 4 olan 27 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların 15'i ölmüş olup ölüm oranı %55.6 olarak hesaplanmıştır. CURB-65 skoru 5 olan 7 hastanın 5'i ölmüştür, ölüm oranı %71.4'tür. Bulgular Grafik-1'de özetlenmiştir.



Grafik-1 Mortalite ve CURB-65 skoru ilişkisi

Hastalar, PSI skoruna göre 5 evreye ayrılmıştır. Evre-1'de 27 hasta, Evre-2'de 13 hasta, Evre-3'de bulunan 25 hastada ölüm görülmemiştir. Evre-4'te 107 hastanın 4 (%3.7)'ü, Evre-5'te bulunan 151 hastanın 49 (%32.5)'u ölmüştür. PSI skoru arttıkça ölüm daha yüksek oranda görülmektedir ($p=0.000$). Çok değişkenli analizde de PSI skoru risk faktörü olarak bulunmuştur ($p=0.000$). Bulgular Grafik-2'de özetlenmiştir.



Grafik-2 Mortalite ve PSI skoru ilişkisi

5. TARTIŞMA

TGP tedavisinde ampirik antibiyotik seçiminde uygun hastaya doğru antibiyotiğin uygulanması, pnömoni tedavisinin temel taşlarından biridir. Pnömoni gibi yaygın ve ölümcül seyredabilen bir hastalık açısından uygun antibiyotik seçimi önem arz etmektedir. Ampirik tedavide, hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre olası tüm etkenlerin bilinmesi ve bu etkenleri kapsayan en dar spektrumlu (gereksiz geniş spektrumlu olmayan) antibiyotik tedavisinin seçilmesi söz konusudur. Bu süreçte, olası dirençli etkenler de göz ardı edilmemelidir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda, toplumda gelişen pnömonide dirençli etkenlerin sıklığı belirlenmiş ve bu etkenler için risk faktörleri tanımlanmıştır. Yapılan bir çalışmada; 1597 TGP olgusu incelenmiş ve 94 (%6) hastada PES patojenleri saptanmıştır (10). Başka bir çalışmada; TGP tanılı 1559 hastanın 705'inde etken saptanmış, 51 (%7.2) hastada PES patojeni belirlenmiştir (12). Ülkeler arasında sağlık altyapıları, antibiyotik tedavisine erişim ve kullanım kısıtları, dirençli etkenlerin görülme sıklığı gibi alanlarda farklılıklar bulunmaktadır ve bu farklar ampirik antibiyotik seçimini etkilemektedir. Ülkemizde, dirençli solunum yolu enfeksiyonları için risk faktörlerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır, tanı ve tedavi rehberleri yabancı çalışmaları temel almak durumunda kalmaktadır. Bu eksikliği gidermek amacıyla, çalışmamızda toplumda gelişen pnömoni tanılı hastalarda dirençli etken üremeleri ile ilişkili risk faktörlerinin saptanması ve dirençli enfeksiyonların klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya, toplumda gelişen pnömoni tanılı toplam 323 hastadan elde edilen solunum yolu örneklerinde; dirençli bakteri üremesi olan 119 (%36.8), duyarlı bakteri üremesi olan 101 (%31.3) ve üreme olmayan 103 (%31.9) hasta dahil edilmiştir.

Çalışmamıza, solunum yolu örneklemesinde üreme olmayan hastalar 01 Ocak 2019-31 Aralık 2019 tarihleri arasından seçilmiştir. Üreme olmayan hasta sayısının çok yüksek olması ve tüm 2015-2018 döneminde kültürlerde üreme olmayan hastalara ilişkin doğru verilere erişimde önemli sorunlar olması nedeniyle, çalışmaya yalnızca 2019 yılında solunum yolu örneklemesinde üreme olmayan hastalar dahil edilmiştir. Bir yıllık süreçte TGP tanısıyla izlenen 146 hastada etken saptanma oranı %29.5 olarak bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda TGP'de etken saptama oranları %21-62.8 arasında değişmektedir (19). Örneğin, Köksal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 218 pnömoni nedeniyle takip edilen hastanın 137 (%62.8)'inde patojen saptanmıştır (20). Kurutepe ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise, 128 TGP hastası dahil edilmiş, etken hastaların %46.1'inde saptanmıştır (21). Dünyada yapılan çalışmalarda; Ishida ve ark yaptığı bir

çalışmada, pnömoni nedeniyle hastaneye yatan 1559 hastanın 705 (%45.2)'inde etken saptanmıştır (12). Prina ve ark yaptığı çalışmada; TGP olarak değerlendirilen 4549 hastanın 1597 (%35.1)'sinde mikrobiyal etken belirlenmiştir (10). Aliberti ve arkadaşlarının yaptığı 935 TGP tanıli hastanın dahil edildiği çalışmada, 170 (%18.1) hastada etken saptanmıştır (28). Genel olarak, hastaların daha yakın izlenmesi, antibiyotik başlanmadan, daha nitelikli örnek alınmaya çaba gösterilmesi ve daha kapsamlı mikrobiyolojik incelemeler yapılması nedeniyle prospektif çalışmalarda etken saptama oranları yüksek, gerçek yaşam çalışmalarında ya da retrospektif çalışmalarda daha düşük olmaktadır.

Çalışmamızdaki en önemli mikrobiyolojik bulgu, en sık etken olarak tanımlanan bakterinin *P.aeruginosa* olmasıdır (%37.2). Ardından, beklendiği üzere, *S.pneumoniae* (%13.6), *H.influenza* (%13.1), MSSA (%12.7) ve *M.catarrhalis* (%5) gelmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda; Kurutepe ve arkadaşlarının yaptığı 128 TGP olgusunun dahil edildiği çalışmada, en sık izole edilen etken *S.pneumoniae* (%25)'dir. Ardından sırasıyla %7'sinde *M.pneumoniae* ve *H.influenzae*, %7.8'inde gram negatif basil ve %4.7'sinde *M.catarrhalis* saptanmıştır (21). Taşbakan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 89 TGP tanıli hastada en sık izole edilen etkenler *S.pneumoniae* ve *H.influenzae*'dir (44). Dünyada yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; Shindo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 887 TGP olgusundan en sık görülen etkenler %17.1 oranında *S.pneumoniae* ve %10.4 oranında *H.influenzae* 'dır (29). Ishida ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık görülen patojenler *S.pneumoniae* (%45.2) ve *H.influenzae* (%12.5)'dir. PES patojenleri (*Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*) 51(%7.2) hastada izole edilmiştir (12). Çalışma popülasyonunda *Pseudomonas*'ın en sık etken olması dikkat çekicidir, ancak bu durum muhtemelen bu popülasyona dahil olan hastaların özelliklerinden (sık enfeksiyon, antibiyotik kullanımı, hospitalizasyon vb) kaynaklanmaktadır. Diğer yandan, ülkemizde TGP'de *Pseudomonas*'ın önemli bir payı olduğu önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (45).

Bu çalışmanın en önemli amacı TGP'de dirençli enfeksiyon için risk faktörlerinin saptanmasıdır. Dirençli etken soyutlanan grup, duyarlı etken saptanan ve üreme olmayan grupla tek değişkenli analiz ile karşılaştırıldığında son 6 ayda dirençli bir etken üremiş olması, bir komorbidite ve bronşektazi varlığı, bronkodilatatör kullanımı, son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Çok değişkenli analizde; bronşektazi ve son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü dirençli üreme riski ile ilişkili bulunmuştur.

Dirençli etken saptanan grup yalnızca duyarlı üreme olan grupla tek değişkenli analiz ile karşılaştırıldığında; dirençli üreme olan grupta, immobilité, son 6 ayda dirençli üreme,

bronşektazi, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı daha yüksek oranda görülmüştür. Çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, immobilité, bronşektazi, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı dirençli üreme riski ile ilişkili bulunmuştur.

Beslenme yöntemi açısından karşılaştırıldığında, nazogastrik sonda (%100) ya da perkütan endoskopik gastrostomi (%50) aracılığıyla beslenen hastalarda dirençli enfeksiyon görülme sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür ancak PEG ve nazogastrik sonda ile beslenen hasta sayılarının çok düşük (n=14 ve 3) olması nedeniyle, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ülkemizde TGP’de dirençli enfeksiyonlar için risk faktörlerini tanımlayan bir çalışma bulunmamaktadır.

Dünyada yapılan çalışmalar incelendiğinde; Niederman ve arkadaşlarının yaptığı derlemede bronşektazi, kistik fibrozis, KOAH olan hastalarda *P.aeruginosa* daha fazla saptanmış. *P.aeruginosa* ile ilgili diğer risk faktörleri; yetersiz beslenme, son 1 ay içerisinde ≥ 7 gün antibiyotik kullanımı ve ≥ 10 mg prednizon/gün kortikosteroid tedavisi olarak raporlanmıştır (25). Bizim çalışmamızda da dirençli üreme olan grupta bronşektazi daha fazla görülmüştür. Yetersiz beslenme, retrospektif bir çalışma olması ve elimizde yeterli veri olmaması nedeniyle risk faktörleri açısından değerlendirilmeye alınmamıştır. Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı, bizim çalışmamızda da dirençli üreme için risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamızda immünsüpresif tedavi (kemoterapi, kortikosteroid kullanımı, immünsüpresif ajanlar...) genel bir başlık altında incelenmiş, hasta sayılarının azlığı nedeniyle bu tür ilaçların etkisine ayrı ayrı bakılamamıştır. İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda dirençli üreme olan grupta diğer gruplara göre farklılık görülmemiştir.

Ishida ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, %7.2 oranında PES patojenleri saptanmıştır. Çok değişkenli analizde, kadın cinsiyet, 90 gün içerisinde hastaneye yatış, düşük performans durumu ve enteral beslenme PES patojenleri için risk faktörleri olarak saptanmıştır (12). Çalışmamızda, cinsiyet ve beslenme şekli açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Buna karşılık, immobilité ve son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü, bu çalışmada da dirençli enfeksiyon için risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Aliberti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PES patojenleri için risk faktörleri; 90 gün içerisinde hastaneye yatış ve huzurevi veya bakımevinde kalma olarak saptanmıştır (28).

Huzurevi veya bakımevinde kalan hasta sayısı analiz için yeterli düzeyde olmaması nedeniyle bu çalışmada değerlendirmeye alınamamıştır.

Shindo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada risk faktörleri; 90 gün içerisinde hastaneye yatış ve/veya antibiyotik kullanımı, immünsüpresyon, proton pompa inhibitörü kullanımı, nazogastrik tüp ile beslenme ve immobilité olarak saptanmıştır (29).

Prina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 1597 TGP hastasında etken saptanmıştır. PES patojenleri saptanan hastalarda risk faktörü olarak ileri yaş (65<), son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, erkek cinsiyet, kronik solunum yolu hastalığı olarak saptanmıştır (10). Görüldüğü gibi, farklı ülkelerde yürütülen çalışmalarda, en sık son 3 ayda hastaneye yatış ve/veya antibiyotik kullanımı ve kronik solunum yolu hastalığı (ya da bronşektazi) varlığı ortak risk faktörleri olarak karşımıza çıkmakla birlikte, farklı risk faktörleri de belirlenmektedir.

Şimdiye dek, bu konuda yapılan çalışmalarda saptanan dirençli enfeksiyon için risk faktörleri Tablo-30'da özetlenmiştir.

Tablo-30 Yapılan çalışmalarda, dirençli enfeksiyonlar için risk faktörlerinin karşılaştırılması

	Niederman	Ishida	Aliberti	Shindo	Prina	Çağlayan
Yaş					X	
Cinsiyet		X			X	
Kronik solunum yolu hastalığı	X				X	
Bronşektazi	X					X
Kronik böbrek yetmezliği					X	
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı	X			X	X	X
Son 3 ayda hastaneye yatış öyküsü		X	X	X		X
Yetersiz beslenme	X					
Nazogastrik sonda/ PEG ile beslenme		X		X		
İmmünsüpresyon/kortikosteroid kullanımı	X			X		
Düşük performans/immobilité		X		X		X

Huzurevi /bakımevinde kalma			X			
PPI kullanımı				X		

Bu çalışmanın ikincil amacı, dirençli enfeksiyonlardaki klinik sonuçların incelenmesidir. Mortalite ve YBÜ ihtiyacı, dirençli üreme olan grupta kontrol grubuna (duyarlı üreme +üreme olmayan grup) göre daha fazla bulunmuştur. Hastanede yatış süresi, dirençli etken saptanan grupta kontrol grubuna göre daha uzun saptanmıştır. Fakat dirençli üreme olan, duyarlı üreme olan ve üreme olmayan grup karşılaştırıldığında, dirençli üreme olan grupta üreme olmayan gruba göre mortalite ve YBÜ ihtiyacı daha fazla saptanmıştır, ancak dirençli ve duyarlı bir etken saptanan gruplar arasında klinik sonuçlar açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde, hastanede yatış süresi dirençli üreme olan grupta biraz daha uzun bulunmakla birlikte, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Bu değerlendirmede üreme olmayan hastaların prognozu en iyi olan grup olduğu saptanmıştır. Bunun olası nedeni, bu hastalara, asıl etkenin saptanamaması nedeniyle, geniş spektrumlu bir antibiyotik tedavisi seçilmesi ve sürdürülmesidir. Bu çalışmanın sonuçları, bu yaklaşımın muhtemelen gerekli olmadığını, üreme olmadığı saptandığında, tedavide deeskalasyon yapılabileceğini düşündürmektedir. En büyük grubu oluşturan bu hastalarda, daha dar spektrumlu tedavilerin etkinlik ve güvenliliğini değerlendirilen klinik araştırmalara gerek vardır.

TGP’de MRSA insidansını gösteren yeterli çalışma bulunmamakla birlikte, 100.000’de 0,51-0,64 dolayında olduğu tahmin edilmektedir (46). MRSA enfeksiyonları sık görülmesine de olgu raporlarında mortalitenin %20-60 civarında olduğu bildirilmektedir (47). Çalışmamızda, tüm üremeler içinde *S.aureus* ’un payı %16.8 bulunmuştur. MRSA oranı ise %4 olarak saptanmıştır. Bir yıllık tüm TGP olguları ele alındığında *S.aureus* %4 oranında görülmüştür.

MRSA ve MSSA hastaları karşılaştırıldığında, 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda MRSA daha fazla saptanmıştır. İki grup kıyaslandığında hastanede yatış süresi, YBÜ ihtiyacı, mortalite açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Bu konuda şimdiye dek en kapsamlı verileri sağlayan Self ve arkadaşlarının çalışmasında, TGP nedeniyle hastaneye yatırılan 2259 hastanın 37'sinde (%1,6) *S.aureus* soyutlanmıştır. Bu hastaların %0,7'sinin MRSA ve %1,0'inin MSSA olduğu belirlenmiştir. MRSA hastaları pnömokok pnömonisi olan hastalar ile karşılaştırıldığında yoğun bakım ünitesine yatış gerekliliği (%86,7'ye karşı %34,8) ve hastanede yatış sırasındaki mortalite (%13,3'e karşı %4,4) MRSA hastalarında daha yüksek bulunmuştur (48). Obed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1805 TGP tanılı hastanın %1 kadarında MRSA saptanmış, beş hastanın YBÜ ihtiyacı olmuş, 30 günlük mortalitenin %25 olduğu bildirilmiştir (49).

Shindo ve ark yaptığı çalışmada, *S.aureus* üremesi olan hastalarda immobilité, GKS >12, albümin <3 mg/dl, pH <7.35, PaO₂/FiO₂ <250 30 günlük mortalite için risk faktörleri olarak bulunmuştur (50).

Çalışmamızın sonuçları, ülkemizde son 3 ay içinde antibiyotik kullanan ve balgamın mikroskopik incelemesinde Gram (+) koklar görülen hastalarda MRSA'nın dikkate alınması gerektiğini, ancak bu etkenin prognozu olumsuz etkilemediğini göstermektedir.

Son dönemlerde pnömokok aşılması ile pnömokok enfeksiyonlarında azalma görülmekle birlikte aşılardan etkilenmeyen pnömokok suşlarında artış söz konusudur (8). Diğer yandan, pnömokoklarda direnç oranları giderek artmaktadır. Ülkemizde yapılan güncel çalışmalarda, solunum sistemi enfeksiyonları için önemli olan yüksek direnç oranlarının, kullanılan mikrobiyolojik yöntemlere göre değişmekle birlikte, %15 düzeyine dek çıkabildiği bildirilmektedir (9). In vitro penisilin direncinin klinik sonuçları hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmamızda, 27 hastada *S.pneumoniae* (%13.6) üremesi olmuştur. Bu hastaların 3 (%11.1)'ünde penisilin direnci saptanmıştır. Penisilin direnci olan hastalarda son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı daha fazla saptanmıştır. Penisiline duyarlı hastalarda, CURB-65 skoru, PSI skoru daha yüksek ve hastanede kalış süresi daha uzun saptanmıştır. Bu bulgular penisilin direncinin daha ağır enfeksiyonlara yol açmadığını düşündürmektedir. Bu bulgulara paralel olarak, dirençli pnömokok enfeksiyonu olan 3 hastada YBÜ ihtiyacı olmamış ve tümü iyileşmiştir. Penisilin direnci olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında YBÜ ihtiyacı ve mortalite açısından fark görülmemiştir. Çalışmamızda bulunan dirençli ve duyarlı pnömokok enfeksiyonlu hasta sayısının oldukça düşük olması nedeniyle, dirençli pnömokok enfeksiyonu için risk faktörleri incelenememiştir. Diğer yandan, bu hastalardaki klinik sonuçlar, in vitro pnömokok direncinin klinik öneminin olmadığını düşündürmektedir.

Sangthawan ve arkadaşlarının yaptığı, toplum kökenli penisiline dirençli *S. pneumoniae* pnömonisinin prevalansını ve klinik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlayan çalışmada, hastaların %41.3'ünde penisilin direnci (%37 orta direnç, %4.3 yüksek direnç) saptanmıştır. Bu çalışmaya benzer şekilde, son üç ay içinde antibiyotik kullanımı penisilin direnci ile ilişkili bulunmuş, pnömokokal pnömoninin genel mortalitesi %26,1, dirençli pnömokoklara bağlı pnömoni de ise bu oran %36.8 olarak saptanmıştır (51).

Bu çalışmanın ikincil hedeflerinden biri de makrolid kullanan ve kullanmayan hastalardaki klinik sonuçların karşılaştırılmasıdır. Makrolid verilen ve verilmeyen TGP çalışmalarını derleyen bir meta-analizde, makrolid-beta-laktam kombinasyonu kullanan hastalarda, beta-laktam monoterapisi alanlara göre, mortalitenin %22 daha düşük olduğu gösterilmiştir (52). Bu etkinin makrolidlerin atipik bakterileri kapsamı ve/veya antiinflamatuvar etkilerinin olmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Buna karşılık, ülkemizden beş merkezin katkıda bulunduğu TGP veri tabanından üretilen bir çalışmada, beta-laktam monoterapisi ile makrolid kombinasyonu kullanımının klinik sonuçları arasında bir fark görülmemiştir (53). Son çalışmanın bulguları ile uyumlu olarak, bu çalışmada da makrolid tedavisinin hastanede yatış süresi, YBÜ ihtiyacı ve mortalite üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Ülkemizde yapılan iki büyük çalışmanın bulguları benzerdir. Diğer yayınların sonuçlarından farklılık, çalışma popülasyonlarındaki farklılardan kaynaklanabilir. Örneğin, atipik bakterilere bağlı pnömoniler ağırlıklı olarak genç bireylerde gözlenmektedir; buna karşılık, bu çalışmada popülasyonun yaş ortalaması 65'in üzerindedir. Bir diğer neden, ülkemizde pnömokokların makrolid direncinin %35-50 düzeyinde olmasıdır (9). Bu durumda, makrolid eklenmesinin anti-pnömokok etkinliği çok düşük düzeyde kalmaktadır ve ek yarar sağlamamaktadır.

Pnömoni, ülkemizde ölüm sebepleri arasında 5. sırada yer almaktadır ve mortalite riski hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir (5). Ayaktan tedavi edilen TGP 'de ölüm oranı %1 iken, hastaneye yatış gerektiren TGP olgularında 30 gün içerisinde ölüm oranı yaklaşık %23 olarak bildirilmiştir (6). Çalışmamızda, ölüm oranı %16.4 bulunmuştur. Ölüm ile sonuçlanan hastaların yaşlarının daha ileri olduğu, daha yüksek oranda Alzheimer, kronik nörolojik hastalık saptandığı, daha ağır pnömonilerinin olduğu (daha yüksek CURB-65, PSI skorları, prokalsitonin düzeyleri), albümin düzeylerinin daha düşük, kreatinin düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, CURB-65 ve PSI skorlarının ülkemizde hastaların prognozlarını öngörmeye güvenle kullanılabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada anlamlı bulunan bilinç durumu ve böbrek fonksiyon düzeyi her iki skora sistemi tarafından kapsamaktadır, ancak albümin ve nutrisyon düzeyine ilişkin parametre dikkate

alınmamaktadır. Ayrı bir çalışmada, albümin düzeyini de içeren bir prognostik skorlama sistemi üzerinde çalışılabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmanın önemli bulgularından biri, dirençli TGP olan olgularda mortalite oranının daha yüksek olmasıdır. Daha açık bir anlatımla, in vitro olarak saptanan direnç klinik açıdan anlamlı görünmektedir. Benzer şekilde, Prina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PES patojenleri 30 günlük mortalite riskinde artışla ilişkili olarak bulunmuştur (10).

Falguera ve ark. yaptığı çalışmada da Gram negatif bakteri üremesi olan grupta mortalite daha yüksek bulunmuştur (26).

Çalışmamız, ülkemizde TGP tanılı hastalarda dirençli etken üremelerine yönelik risk faktörlerini tanımlayan ve dirençli enfeksiyonların klinik sonuçları değerlendiren ilk çalışmadır. Dirençli enfeksiyonlar için risk faktörlerinin yanı sıra, *S.pneumoniae* ve *S.aureus*'un TGP'deki yeri ve klinik sonuçları da değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmamızda makrolid kullanımının klinik prognoza etkisi ve mortalite için risk faktörleri de tanımlanmıştır. Çalışmanın önemli güçlü yönlerinden bir başkası, belli bir dönemde başvuran ve tam verilerine ulaşılan tüm hastaların dahil edilmiş olmasıdır.

Çalışmamızın önemli kısıtlılığı retrospektif olmasıdır. Bu nedenle son 3 ay içinde kullanılan antibiyotikler epikriz ve e-Nabız sisteminden bakılmıştır. Antibiyotik kullanımına erişilemeyen hastaların verileri dahil edilememiştir. Ayrıca hastaların verilen antibiyotiği ne kadar süre kullandıkları bilgisine ulaşılamamıştır. Verilerin gerçek yaşamdan elde edilmesi nedeniyle, PCR ya da antijen tarama testleri yapılmamış, atipik bakterilerin varlığı belirlenememiş ve muhtemelen kültürlerin duyarlılığı düşük kalmıştır. Ayrıca, evde yara bakımı alan, huzurevinde ya da bakımevinde kalan hasta sayılarının analiz için yeterli olmaması nedeniyle, hastaların yaşadıkları ortam değerlendirmeye alınamamıştır. Bu bir eksiklik olarak nitelenebilir, ancak hastanemizde hizmet verdiğimiz hasta popülasyonunu yansıtmaktadır. Bakımevinde yaşayan bireylere daha yoğunluklu olarak sağlık hizmeti sağlayan merkezlerde de benzer çalışmaların yapılmasında yarar vardır.

Benzer şekilde, bağışıklığı baskılayan durumu olan hastalar bir bütün olarak değerlendirilmiştir. Bunun nedeni, her bir durum için hasta sayısının çok düşük olmasıdır. Çalışma hastalarının hiçbirinde splenektomi öyküsü yoktur.

Son olarak, dirençli *S.pneumoniae* ve MRSA enfeksiyonu olan hasta sayıları yeterli olmadığı için bu hastalarda direnç için risk faktörlerinin belirlenememiştir. Diğer yandan, in vitro olarak saptanan her iki direnç de klinik sonuçlarla ilişkili bulunmamıştır. Dolayısıyla, bu

dirençli enfeksiyonlar için risk faktörlerinin bilinmesinin klinik açıdan anlamlı olmayacağı düşünülmüştür.



6.SONUÇ

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde toplumda gelişen pnömoni tanısı ile izlenen hastalarda dirençli etken üremelerine yönelik risk faktörleri ve dirençli enfeksiyonların klinik sonuçları değerlendirilmiştir. Dirençli üreme olan grup ile duyarlı üreme olan-üreme olmayan grup karşılaştırıldığında bronşektazi 9.4 kat, 3 ay içinde hastaneye yatış ise 4.9 kat daha yüksek dirençli enfeksiyon riski ile ilişkili bulunmuştur.

Dirençli üreme olan grup ile duyarlı üreme olan grup karşılaştırıldığında ise, immobilizasyon 5.6 kat, bronşektazi 6 kat, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı 2 kat daha yüksek dirençli üreme riski ile ilişkilidir.

Çalışmamızda, *S.aureus* enfeksiyonları oldukça sık, MRSA ise %4 oranında saptanmıştır. Ancak, MRSA enfeksiyonlarında hastanede yatış süresi, YBÜ ihtiyacı, mortalite açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

Pnömonokok enfeksiyonlarında %11.1 oranında penisilin direnci saptanmıştır. Penisiline dirençli ve duyarlı grup karşılaştırıldığında YBÜ ihtiyacı ve mortalite açısından fark görülmemiştir. Bu bulgular metisiline dirençli *S. aureus* ve yüksek dirençli pnömokok enfeksiyonlarının daha ağır hastalığa neden olmadığını göstermektedir.

Makrolid tedavisinin hastanede yatış süresi, YBÜ ihtiyacı ve mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

Çalışmamızda, mortalite risk faktörleri incelenmiş, ölen hastaların yaşlarının daha ileri olduğu, Alzheimer, kronik nörolojik hastalıkların daha yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca, ölen hastalarda CURB-65 skoru, PSI skoru, PCT değeri ve dirençli enfeksiyonlar daha fazla bulunmuştur.

Bu bulgular, ülkemizde dirençli Gram negatif etkenlere bağlı toplumda gelişen pnömonilerde ampirik antibiyotik seçimi için bir çerçeve oluşturmaktadır. Yine bu çalışmada elde edilen verilere göre, toplumda gelişen, MRSA ve dirençli pnömokoklara bağlı pnömonilerin klinik anlamı net değildir ve bu hastalarda standart ampirik tedavilerle dirençli enfeksiyonu hedefleyen tedavilerin (glikopeptidlerin) etkinlik ve güvenliliğini karşılaştıran çalışmalara gerek olduğu görülmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Eshwara VK, Mukhopadhyay C, Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. *Indian J Med Res* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 May 6];151(4):287. Available from: /pmc/articles/PMC7371062/
2. Brar NK, Niederman MS. Management of community-acquired pneumonia: A review and update. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2011 Oct 8 [cited 2023 May 6];5(1):61–78. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753465810381518?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
3. File TM, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. Vol. 122, *Postgraduate Medicine*. 2010. p. 130–41.
4. The top 10 causes of death [Internet]. [cited 2023 May 6]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
5. Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu [Internet]. Available from: www.toraks.org.tr
6. Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of Community-Acquired Pneumonia in Edmonton, Alberta: An Emergency Department-Based Study. *Can Respir J* [Internet]. 2005 [cited 2023 May 6];12(3):139–42. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/crj/2005/672501/>
7. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71–9.
8. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051642> [Internet]. 2006 Apr 6 [cited 2023 May 7];21(2):124–5. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa051642>
9. Torumkune D, Tunger A, Sancak B, Blçakçılil A, Altun B, Aktas Z, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2015-17 in Turkey: Data based on CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020 Apr 1;75:188–99.
10. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, Cillóniz C, Ferrer M, Fernandez L, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 May 7];12(2):153–60. Available from: www.atsjournals.org
11. Eshwara VK, Mukhopadhyay C, Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. *Indian J Med Res* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 May 7];151(4):287. Available from: /pmc/articles/PMC7371062/
12. Ishida T, Ito A, Washio Y, Yamazaki A, Noyama M, Tokioka F, et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in immunocompetent patients with pneumonia: Evaluation of PES pathogens. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2017 Jan 1;23(1):23–8.
13. Nazan ŞEN D, Hikmet ÖZHAN M. PNÖMONİ TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi Editörler. 2016;
14. Umut S, Bartu Saryal Editör Yardımcıları Associate Editors Zeynep Pınar Önen S, Polatlı M, Ulubay G, Uysal A, Bahadır Üskül İstatistik Danışmanı Biostatistical Consultant Ahmet Uğur Demir Uluslararası Yayın Kurulu T, et al. Editörler Editors Türk Toraks Derneği adına Sahibi ve

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü Owner and Responsible Manager on behalf of Turkish Thoracic Society Muzaffer Metintaş [Internet]. Available from: www.toraks.org.tr

15. NAMCS/NHAMCS - Ambulatory Health Care Data Homepage [Internet]. [cited 2023 May 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/ahcd/index.htm>
16. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA, et al. Adults Hospitalized with Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Dec 1;65(11):1806–12.
17. Heron M, Hoyert DL, Sherry L, Murphy J, Xu KD, Kochanek MA, et al. National Vital Statistics Reports, Volume 57, Number 14 (April 17, 2009). 2006 [cited 2023 May 19]; Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/deaths.htm>.
18. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin Levels Predict Bacteremia in Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Prospective Cohort Trial. *Chest*. 2010 Jul 1;138(1):121–9.
19. Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi K, Hastalıkları Anabilim Dalı G, Özlü T, Bülbül Y, Özsu S. Ulusal verilerle toplum kökenli pnömoniler Tefik ÖZLÜ, Yılmaz BÜLBÜL, Savaş ÖZSU SUMMARY Community-acquired pneumonia based on the Turkish national data. Vol. 55, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2007.
20. ÖZTUNA F, ÖZLÜ T, BÜLBÜL Y, BAYRAKTAR Ö, AYDIN K, ÇAYLAN R, et al. Etiological agents of community-acquired pneumonia in adult patients in Turkey; a multicentric, cross-sectional study. *Tuberk Toraks* [Internet]. 2010 [cited 2023 May 21];58(2):119–27. Available from: <http://search.yayin/detay/184903>
21. Kurutepe S, Ecemis T. Investigation of Bacterial Etiology with Conventional and Multiplex PCR Methods in Adult Patients with Community-Acquired Pneumonia [Internet]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/233789285>
22. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to the macrolides, azalides, lincosamides, and ketolides - UpToDate [Internet]. [cited 2023 May 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/resistance-of-streptococcus-pneumoniae-to-the-macrolides-azalides-lincosamides-and-ketolides?search=pneumonia%20reasons&topicRef=117561&source=see_link
23. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam antibiotics - UpToDate [Internet]. [cited 2023 May 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/resistance-of-streptococcus-pneumoniae-to-beta-lactam-antibiotics?search=pneumonia%20reasons&topicRef=117561&source=see_link
24. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to the fluoroquinolones, doxycycline, and trimethoprim-sulfamethoxazole - UpToDate [Internet]. [cited 2023 May 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/resistance-of-streptococcus-pneumoniae-to-the-fluoroquinolones-doxycycline-and-trimethoprim-sulfamethoxazole?search=pneumonia%20reasons&topicRef=117561&source=see_link
25. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.1730> [Internet]. 2012 Dec 14 [cited 2023 Oct 5];163(7):1730–54. Available from: www.atsjournals.org

26. Falguera M, Carratalà J, Ruiz-Gonzalez A, Garcia-Vidal C, Gazquez I, Dorca J, et al. Risk factors and outcome of community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacilli. *Respirology* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2023 May 21];14(1):105–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1843.2008.01371.x>
27. Kang CI, Song JH, Oh WS, Ko KS, Chung DR, Peck KR. Clinical outcomes and risk factors of community-acquired pneumonia caused by gram-negative bacilli. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* [Internet]. 2008 Aug 4 [cited 2023 May 21];27(8):657–61. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-008-0485-7>
28. Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, Cosentini R, Brambilla AM, Seghezzi S, et al. Stratifying Risk Factors for Multidrug-Resistant Pathogens in Hospitalized Patients Coming From the Community With Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2012 Feb 15 [cited 2023 Jul 4];54(4):470–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/cir840>
29. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):985–95.
30. Janssen RS, Louis ME, Satten GA, et al. HIV infection among patie.
31. Işık S. Akciğer infeksiyonları radyolojisi. In: Numanoğlu N, Willke A, ed. *Güncel Bilgiler Işığında Pnömoniler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000:129-72.
32. Clinical evaluation and diagnostic testing for community-acquired pneumonia in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Jul 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-evaluation-and-diagnostic-testing-for-community-acquired-pneumonia-in-adults?search=community%20acquired%20penumonia%20blood%20culture&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
33. Van Der Eerden MM, Vlaspoolder F, De Graaff CS, Groot T, Jansen HM, Boersma WG. Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low- and high-risk patients with community-acquired pneumonia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* [Internet]. 2005 Apr 19 [cited 2023 Jul 9];24(4):241–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-005-1316-8>
34. Benenson RS, Kepner AM, Pyle DN, Cavanaugh S. Selective Use of Blood Cultures in Emergency Department Pneumonia Patients. *J Emerg Med*. 2007 Jul 1;33(1):1–8.
35. Özlü T. Toplum kökenli tipik pnömoniler. *Sendrom* 1996;8:41- 6. .
36. Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2006 [cited 2023 Jul 9];12(SUPPL. 3):12. Available from: [/pmc/articles/PMC7128183/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17901833/)
37. Blot SI, Rodriguez A, Solé-Violán J, Blanquer J, Almirall J, Rello J. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* [Internet]. 2007 [cited 2023 Jul 9];35(11):2509–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17901833/>
38. Chalmers JD, Taylor JK, Mandal P, Choudhury G, Singanayagam A, Akram AR, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Minor Criteria for Intensive Care Unit Admission in Community-Acquired Pneumonia Patients Without Major Criteria or Contraindications to Intensive Care Unit Care. *Clinical Infectious Diseases* [Internet].

2011 Sep 15 [cited 2023 Jul 13];53(6):503–11. Available from:
<https://dx.doi.org/10.1093/cid/cir463>

39. Salih W, Schembri S, Chalmers JD. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2023 Jul 13];43(3):842–51. Available from:
<https://erj.ersjournals.com/content/43/3/842>
40. Aycicek O, Ozlu T. Severe Community-Acquired Pneumonia. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* [Internet]. 2018 Dec 3; Available from: <http://ghs.asyod.org/Konular/2018-2-19.pdf>
41. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 Mar 3 [cited 2023 Jul 16];44(Suppl 2):S27. Available from: [/pmc/articles/PMC7107997/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1701190/)
42. Pişkin N, Aydemir H, Oztoprak N, Akduman D, Celebi G, Keskin AS. [Factors effecting the duration of hospitalization and mortality in patients with community-acquired pneumonia]. *Mikrobiyol Bul.* 2009;
43. Sever F, Kömüs N, Esen N, Gündüz AT, Öktem MA, Çmırn AH. Türkiye’de toplum kökenli pnömoni etyoloji ve epidemiyolojisi. *Türk Toraks Dergisi.* 2013 Mar;14(1):5–10.
44. Taşbakan MS, Bacakoğlu F, Başoğlu ÖK, Gürgün A, Başarık B. Sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni ve toplumdaki pnömoni tanılarını ile hastanede yatan olguların karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2011; 59: 348-54.
45. Restrepo MI, Babu BL, Reyes LF, Chalmers JD, Soni NJ, Sibila O, et al. Burden and risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Sep 16];52(2). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/52/2/1701190>
46. Vardakas KZ, Matthaiou DK, Falagas ME. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community acquired-MRSA pneumonia. Vol. 34, *European Respiratory Journal.* 2009. p. 1148–58.
47. Kallen AJ, Brunkard J, Moore Z, Budge P, Arnold KE, Fosheim G, et al. *Staphylococcus aureus* Community-Acquired Pneumonia During the 2006 to 2007 Influenza Season. *Ann Emerg Med.* 2009 Mar 1;53(3):358–65.
48. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, Balk RA, et al. *Staphylococcus aureus* Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Aug 8 [cited 2023 Aug 24];63(3):300. Available from:
[/pmc/articles/PMC4946021/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/271021/)
49. Obed M, García-Vidal C, Pessacq P, Mykietiuik A, Viasus D, Cazzola L, et al. Características clínicas y pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 Jan 1;32(1):23–7.
50. Thabet N, Shindo Y, Okumura J, Sano M, Sakakibara T, Murakami Y, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in patients with community-acquired staphylococcal pneumonia. *Nagoya J Med Sci* [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 3];84(2):247. Available from:
[/pmc/articles/PMC9350572/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/350572/)

51. Sangthawan P, Chantaratchada S, Chanthadisai N, Wattanathum A. Prevalence and clinical significance of community-acquired penicillin-resistant pneumococcal pneumonia in Thailand. *Respirology* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2023 Aug 24];8(2):208–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1440-1843.2003.00444.x>
52. Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, Colmers IN, Tjosvold L, Marrie TJ, et al. Macrolide-Based Regimens and Mortality in Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2023 Sep 17];55(3):371–80. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/cis414>
53. Çilli A, Sayiner A, Çelenk B, Şakar Coşkun A, Kiliç O, Hazar A, et al. Antibiotic treatment outcomes in community-acquired pneumonia. *Turk J Med Sci*. 2018;48(4):730–6.

