

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIMDA PNOMONİ TANILI HASTALARDA
NÖTROFİL-LENFOSİT ORANININ, TROMBOSİT-LENFOSİT
ORANININ VE PROGNOSTİK BELİRTEÇLERİN
MORTALİTEYİ BELİRLEME ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer Faruk ALTAŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA

İZMİR

KASIM - 2018

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIMDA PNOMONİ TANILI HASTALARDA
NÖTROFİL-LENFOSİT ORANININ, TROMBOSİT-LENFOSİT
ORANININ VE PROGNOSTİK BELİRTEÇLERİN
MORTALİTEYİ BELİRLEME ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer Faruk ALTAŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA

İZMİR

KASIM - 2018

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIMDA PNOMONİ TANILI HASTALARDA
NÖTROFİL-LENFOSİT ORANININ, TROMBOSİT-LENFOSİT
ORANININ VE PROGNOSTİK BELİRTEÇLERİN
MORTALİTEYİ BELİRLEME ETKİLERİ

TEZİ HAZIRLAYAN
Dr. Ömer Faruk ALTAŞ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma tarafımızca incelenerek her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye: Doç. Dr. Derya ARSLAN YURTLU

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye: Doç. Dr. Yücel KARAMAN

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof.Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmem ve kendimi geliőtirmem açısından bana tecrübe ve bilgilerini aktaran, yol gösteren ve her konuda benden yardımlarını esirgemeyen hocalarıma, eğitim görevlilerine ve uzmanlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yıllardır beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca hep yanımda olan örnek aldığıım yol göstericim babama, hiçbir zaman benden desteklerini esirgemeyen annem, kardeşim ve sevgili eşim, hayat arkadaşım Dr. Elif Umay ALTAŞ'a en kalbi sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca, uzmanlık eğitimim devam ederken dünyaya gelen, hayatıma anlam katan, tez ve uzmanlık sınavına hazırlanırken uslu durup bana kendilerince destek olan oğullarım Ali Oğuz ve Ahmet Arın'a da teşekkür ediyorum.

Kasım 2018

Dr. Ömer Faruk ALTAŞ

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
Teşekkür ve Önsöz	I
Simgeler ve Kısaltmalar	III
Tablolar ve Şekiller	V
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	
2.1.Pnömoni	2
2.1.1.Sınıflama.....	2
2.1.2.Toplum Kökenli Pnömoniler.....	3
2.1.3.Hastane Kökenli Pnömoniler.....	11
2.2.Yoğun Bakım Skorum Sistemleri	15
2.2.1.APACHE Skorum Sistemi (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme skoru).....	18
2.2.2.SOFA Skorum Sistemi (Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoruması).....	21
2.2.3.Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Trombosit-Lenfosit Oranı.....	22
3. Gereç ve Yöntemler	24
4. Bulgular	26
5. Tartışma	36
6. Sonuç	41
7. Özet (Türkçe)	42
8.Özet (İngilizce)	43
8. Kaynaklar	44
9.Ekler	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATS: Amerikan Toraks Derneği

APACHE I, II, III, IV: Akut Fizyoloji ve Sağlık Değerlendirmesi Skoru 1, 2, 3, 4

AUC: Eğri altında kalan alan

BUN: Kan Üre Nitrojeni

CPIS: Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skoru

CURB-65: Konfüzyon, üre, solunum sayısı, kan basıncı, 65 yaş

ÇİD: Çoklu ilaca dirençli

DM: Diabetes Mellitus

GKS: Glaskow Koma Skoru

HKP: Hastane kökenli pnömoni

HT: Hipertansiyon

Htc: Hematokrit

IDSA: Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği

KC: Karaciğer

KKY: Konjestif kalp yetersizliği

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

KVH-SVH: Kardiyovasküler-Serebrovasküler hastalık

LODS: Logistic Organ Dysfunction System

MODS: Multiple Organ Dysfunction Score

MPM: Mortality Probably Models

MPV: Ortalama trombosit hacmi

MRSA: Metisiline dirençli Staf. Aureus

Na: Sodyum

NLO: Nötrofil / Lenfosit oranı

PSI: Pnömoni Ağırlık İndeksi

SAPS: Simplified Akut Physiology Score

SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru

SS: Solunum Sayısı

RDW: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği

TA: Tansiyon Arteriyel

TISS: Therapeutic Intervention Scoring System

TKP: Toplum kökenli pnömoni

TLO: Trombosit / Lenfosit Oranı

WBC: Beyaz küre sayısı

VİP: Ventilator ilişkili pnömoni

ŞEKİLLER

Grafik 1: Cinsiyete göre ortalama sağ kalım (gün) (1: Erkek, 2: Kadın) (Grup 1)

Grafik 2: NLO, TLO, APACHE II ve SOFA Skoru Roc Eğrisi

Grafik 3: NLO Cut – off (11.4) değerine ortalama göre sağ kalım süreleri (gün)

Grafik 4: TLO Cut – off (227) değerine ortalama göre sağ kalım süreleri (gün)



TABLÖLAR

Tablo 1: Pnömoni Sınıflaması

Tablo 2: Pnömoni Ağırlık İndeksi (PSI) hesaplama çizelgesi

Tablo 3: CURB-65 Skorlaması

Tablo 4: IDSA/ATS 2007 Yoğun bakım ünitesine yatış kriterleri

Tablo 5: Pnömoni Tedavisinde Değişirici Faktörler

Tablo 6: Pnömoni Hastalık ciddiyet düzeyine göre klinik gruplar ve tedavi stratejileri

Tablo 7: Çoklu ilaca dirençli (ÇİD) etkenler için risk faktörleri (IDSA/ATS 2016)

Tablo 8: IDSA/ATS (2016) hastane kökenli pnömoni için (MV ilişkili olmayan) ampirik tedavi önerileri

Tablo 9: APACHE II Skorlama Sistemi

Tablo 10: Sofa Skorlama Sistemi

Tablo 11: Gruplar ve özellikleri

Tablo 12: Yaşın gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 13: Demografik verilerin gruplara göre dağılımı

Tablo 14: Demografik veriler Risk Oranı (Hazard Ratio) tablosu

Tablo 15: Cinsiyete göre ortalama sağkalım süreleri (gün)

Tablo 16: Hemogram parametrelerinin gruplara göre ortalama dağılımı ve p değerleri

Tablo 17: Skorlama sistemleri gruplara göre ortalama dağılımı ve p değerleri

Tablo 18: Skorlama sistemleri Risk Oranı (Hazard Ratio) tablosu

Tablo 19: Roc Eğrisindeki değişkenlerin Eğri altında kalan alan (AUC) karşılaştırması

Tablo 20: Skorlama sistemleri Cut Off değerleri ve sensitivite, spesifite oranları

Tablo 21: NLO Cut-off (11.3) değerine göre ortalama sağkalım süreleri (gün)

Tablo 22: TLO Cut-off (227) değerine göre ortalama sağkalım süreleri (gün)

Tablo 23: Korelasyon Tablosu “r” değerleri



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yoğun bakım ünitesinde skorlama sistemleri hastaların önemini belirlemek, morbidite ve mortalite oranlarını öngörmek için uzun süredir kullanılmaktadır (1). Birçok çalışma, hastane mortalitesini tahmin etmede skorlama sistemlerinin etkinliğini göstermiştir ve mevcut skorların çoğu, sonuç tahmini açısından karşılaştırılabilir niteliktedir (2,3). Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru 2 (APACHE II) ve Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA) gibi mevcut prognostik skorlama sistemleri mortalitenin ön görülmesinde yararlıdır (4).

Ayrıca; tam kan sayımından kolaylıkla hesaplanan nörofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit/lenfosit oranının (TLO) pnömoni ve bakteriyemi dahil birçok farklı hastalıkta inflamasyon belirteçleri olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir (5). Artan kanıtlar, akciğer kanseri, kolorektal kanser, primer hepatosellüler karsinom için ortotopik karaciğer transplantasyonu, postoperatif koroner arter baypas greftleme, kronik kalp yetmezliği, pulmoner emboli ve akut pankreatit gibi çeşitli hastalıklarda sağkalımın öngörülmesinde NLO'nin yararlılığını göstermektedir (6,7).

İmmün sistemdeki değişiklikler sepsis patofizyolojisinin ana omurgasını oluşturmaktadır. Bundan dolayı NLO ve TLO sepsiste potansiyel yeni bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır ve son zamanlarda bir hayli dikkat çekmektedir (8,9). NLO ve TLO'nun basit, düşük maliyetli ve kolay hesaplanabilir olması yoğun bakım ünitelerinde kullanımını daha cazip hale getirmektedir (10).

Yoğun bakım ünitesine pnömoni tanısı ile yatan hastalar genellikle yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir (11). Yoğun bakım ünitesine başvuru sırasında ölçülen inflamasyon tabanlı NLO ve TLO'nun APACHE II ve SOFA gibi diğer prognostik skorlarla karşılaştırıldığında pnömoni tanılı hastalarda hastane içi mortaliteyi daha iyi tahmin edebileceğini varsaydık. Bu hipotezi test etmek için pnömoni tanılı hastalarda inflamasyon tabanlı prognostik skorlarla diğer prognostik skorların değerlerini karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.PNÖMONİ

Pnömoni, toplum ve hastane kökenli enfeksiyonlardan olup akciğer parankiminde oluşturduğu enflamasyon ve enfeksiyon nedeniyle akut solunum yetersizliğine veya ciddi diğer hastalıkların seyri sırasında önemli komplikasyonlara neden olarak yoğun bakım ünitesi tedavisi gerektirebilen ve sık görülen bir enfeksiyondur (12).

Toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlardan olan pnömoni, akut solunum yetmezliğine yol açabildiği gibi bazı önemli hastalıkların seyri esnasında yol açabildiği komplikasyonlar nedeniyle yoğun bakım tedavisi gerektirir. Dünya sağlık örgütüne göre en sık ölüm nedenleri sıralamasında alt solunum yolu enfeksiyonları üçüncü sıradadır (3.2 milyon/ölüm). Pnömoniden ölüm oranları; yatarak tedavi gören hastalarda %12 iken, ayaktan tedavi gören hastalarda %1-5 oranındadır. Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda ise %40 oranındadır (11). Tüm bunlarla birlikte pnömoniyeye bağlı ölüm oranları; yoğun bakımda mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulanlarda %25, vazopressör tedaviye ihtiyaç duyulanlarda ise %50'lere kadar çıkabilmektedir (13).

2.1.1.SINIFLANDIRMA

Pnömoninin çeşitli özelliklerini dikkate alan çok sayıda sınıflandırma yapılmıştır. Bunları tek tek ele alacak olursak;

- 1)Radyolojik bulgulara göre,
- 2) Etkene göre ve
- 3) Oluşma şekillerine göre.

Daha önceki sınıflandırmalar ise 2 şekilde idi:

- 1) Tipik,
- 2) Atipik.

Ancak, klinik veriler bu sınıflandırmanın yetersiz kaldığını göstermiştir (12) .

Tablo 1. Pnömoni Sınıflandırması (14)

ETYOLOJİK NEDENE GÖRE	İnfeksiyöz Noninfeksiyöz
ANATOMİK YERLEŞİME GÖRE	Lober Bronkopnömoni (lobüler) İnterstisyel
KLİNİK TABLOYA GÖRE	Tipik Pnömoni Atipik Pnömoni
AĞIRLIK DURUMUNA GÖRE	Hafif Pnömoniler Ağır Pnömoniler
AMPİRİK TEDAVİ YAKLAŞIMINA GÖRE	Toplum Kökenli Pnömoniler (Tkp) Hastane Kökenli Pnömoniler (Hkp) Sağlık Bakım İlişkili Pnömoni (Sbip) Ventilatör İlişkili Pnömoni (Vip) İmmun Sistemi Baskılanmış Hastada Pnömoni Aspirasyon Pnömonisi

2.1.2. Toplum Kökenli Pnömoniler

Kişinin günlük yaşamı esnasında oluşan pnömoni toplum kökenli pnömoni (TKP) şeklinde adlandırılır. TKP Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm ölüm nedenleri sıralamasında 6. sırada olup, enfeksiyonlara bağlı ölümler sıralamasında ise 1. sıradadır (15,16). Ayrıca, erişkinlerdeki yıllık insidansın %5-11 olduğu, yaklaşık %38'inin 65 yaş üzerinde olduğu, mortalitesinin de yaşla birlikte arttığı anlaşılmıştır. Yine, ayaktan tedavi görenlerde mortalitenin %1'in altında, hastanede yatarak tedavi görenlerde %5.7 - 14, yoğun bakım ünitesinde tedavi görenlerde ise %30 olduğu görülmüştür. Bununla beraber, başlangıç tedavisindeki gecikme mortalite oranında artışa yol açabilmektedir. Ayrıca, uzun dönemde ise (beş yıllık) mortalite oranının %35.8 - 39.1 olduğu görülmektedir (17,18).

Klinik Özellikler

TKP'nin sık görülen klinik belirtileri;

- Ateş,
- Öksürük,

- Balgam,
- Dispne,
- Plöretik göğüs ağrısı ve
- Non-spesifik semptomlar da (baş ağrısı, boğaz ağrısı, emezis, kusma, miyalji, eklem ağrısı, karın ağrısı ve ishal gibi) %10-30 oranında görülebilir (19).

Pnömoni yaşlı olgularda; inme, güçsüzlük, konfüzyon, fonksiyonel kapasitede değişme veya konjestif kalp yetmezliği gibi var olan mevcut hastalıkta kötüleşme gibi solunum sistemiyle alakalı olmayan semptomlarla da bulgu verebilir (12). Kardiyak hastalık, kronik akciğer hastalığı, immun sistemi baskılayıcı tedavi, böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus gibi kronik hastalıklar yalnızca pnömoni görülme sıklığını artırmakla kalmaz, fakat aynı zamanda klinik görünüşü daha silik hale getirebilir. TKP popülasyonunda bakteriyemik pnömonili olguların %10'unda ateş olmamaktadır (20).

TANI

Uygun semptom, pozitif fizik bakı bulguları ve akciğer grafisinde infiltrasyon görülmesi tanı için yeterlidir. Pnömoninin evresine ve yaygınlığına göre fizik bakı bulguları değişir. Lober ve multilober tutulum gösteren pnömonilerde saptanan tipik fizik bakı bulguları şunlardır:

- Eksudasyon evresindeki pnömonilerde inspiryum sonunda krepitan raller duyulur.
- Multilober tutulumlu pnömonilerde taşikardi, siyanoz ve solunum sayısında artma birlikte bulunabilir.
- Konsolidasyon evresindeki pnömonilerde tuber sufl olarak tanımladığımız bronşiyal solunum sesi, torasik vibrasyonda artış, matite veya submatite duyulur.
- Rezolusyon evresindeki pnömonilerde ise yine krepitan raller duyulur (21–23).

Bronkopnömonilerde inspiryum sonunda krepitan raller duyulurken, akut bronşit varlığında ise ekspiryum ve inspiryumda orta düzeyde kaba raller eklenebilir. İnterstisyel pnömonilerde inspiryum sonunda krepitan raller duyulabilir, ancak bu olgularda fizik muayene bulguları ile radyolojik görünümdeki bulgular birbiri ile uyumlu değildir (21,22).

Laboratuvar

Amerikan Toraks Derneği (ATS) klavuzu TKP tanısı düşünüldüğünde şunların yapılmasını önermektedir: Akciğer grafisi, hemogram, biyokimya, kan kültürü, oksijenasyonun bakılması (Pulse oksimetri/kangazı) ve hastalığın ciddiyet düzeyinin klinik olarak değerlendirilmesi. TKP tanısı düşünüldüğünde balgam kültürü ve gram boyaması rutin uygulamada önerilmez, fakat dirençli mikroorganizma ile enfeksiyon riski düşünülen hastalarda önerilir. Bunlarla birlikte serolojik testler de rutin olarak kullanılması tavsiye edilmez (15,22). Fakat Rello ve ark. tarafından etyolojik ajan-patojenin belirlenmesinin ciddi TKP olgularının üçte birlik kısmında tedavinin kolaylaşmasını sağlayabileceği gösterilmiştir (24).

Hastaya Yaklaşım

TKP tanısı konulan olguların hastalık ciddiyet düzeyinin saptanması, hastaların tedavisinde yönlendirilecek birimin belirlenmesi (ayaktan, yataklı tedavi veya yoğun bakım ünitesi), antibiyotik çeşidi ve kullanım süresi bakımından önemlidir. TKP ciddiyet düzeyinin saptanmasında uygulanan çok sayıda sınıflama sistemi vardır. Bunlardan bazıları: PSI, CURB-65, CRB-65, ATS majör ve minör kriterleri, CURXO80, SMART, COP, CAP-PIRO, SCAP rule, REA-ICU ve CORB indeksidir (25).

Pnömoni Ağırlık İndeksi (PSI):

PSI hesaplama çizelgesi aşağıdaki tabloda (Bkz. Tablo 2) verilmiştir (23,26).

Tablo 2. Pnomoni Ağırlık İndeksi (PSI) hesaplama çizelgesi(23,26).

PNÖMONİ AĞIRLIK İNDEKSİ (PSI)			
Ölçüt	Puan	Ölçüt	Puan
Yaş		Laboratuvar Bulguları	
Erkek	Yıl	BUN \geq 30 mg/dl	20
Kadın	Yıl-10	Na<130 mmol/L	20
		Glukoz \geq 250 mg/dl	10
		Htc< $\%$ 30	10
Huzurevinde kalmak	10	Akciğer Radyogramı	
		Plevral Effuzyon	10
Komorbidite		Oksijenasyon	
Tümör varlığı	30	Arter pH<7.35	30
KC hastalığı	20	PaO ² <60 mmHg	10
KKY	10	SaO ₂ < $\%$ 90	10
KVH-SVH	10		
Böbrek Hastalığı	10		
Vital Bulgular			
Mental Bozukluk	20		
Solunum sayısı \geq 30/dk	20		
Sistolik TA <90 mmHg	20		
Isı <35 C ^o veya \geq 40 C ^o	15		
Kalp hızı \geq 125 / dk.	10		
KC: Karaciğer, KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği, KVH-SVH: Kardiyovasküler-Serebrovasküler Hastalık, SS: Solunum Sayısı, TA: Tansiyon Arteriyel, BUN: Kan Üre Nitrojeni, Na: Sodyum, Htc: Hematokrit			
EVRELEME			
I.	Yaş<50 ve Kanser, KKY, KC ve böbrek hastalığı yok.		
II.	<70 puan		
III.	71 – 90 puan		
IV.	91 – 130 puan		
V.	>130 puan		

CURB - 65 Skorlaması:

Yaş, bilinç durumu, solunum hızı, kan basıncı ve üre düzeylerine göre yapılır ve bu ölçütlerin İngilizce baş harflerinden (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure) ve yaşı gösteren 65 rakamından oluşmaktadır (Tablo 3). Lim ve ark.'nın 65 yaş ve üzerinde olmanın mortaliteyi etkileyen önemli bir risk faktörü olduğunu göstermeleri ve İngiliz Toraks Derneği tarafından oluşturulmuş olan CURB'un geliştirilmesiyle CURB - 65 oluşturulmuştur (13,26).

Tablo 3. CURB-65 Skorlaması (23,26)

I.	Konfuzyon (Confusion)
II.	Üre (Urea) > 42.8 mg/dl (BUN >20 mg/dl)
III.	Solunum Sayısı (Respiratory Rate) \geq 30 /dk
IV.	Kan Basıncı (Blood Pressure) Sistolik < 90 mmHg veya Diyastolik \leq 60 mmHg
V.	Yaş \geq 65
Her bir madde 1 puan olarak hesaplanır.	

Pnömoni hastalarında yoğun bakım ünitelerine yatış kriterleri 2007 yılında IDSA (Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği) ve ATS'nin birlikte yayımladıkları raporda gösterilmiştir (Bkz.Tablo4)(22). Pnömonili olgulardan yoğun bakım ünitesinde izlem gerektirenlerin belirlenmesi için önerilen iki majör ve dokuz minör kriterin sorgulanmasına dayanan uygulamadır (13,22,23).

Tablo 4. IDSA/ATS 2007 Yoğun bakım ünitesine yatış kriterleri (22)

PNOMONİLERDE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATIŞ KRİTERLERİ
MAJOR <ul style="list-style-type: none">• İnvaziv mekanik ventilasyon gereği• Vazopressor gerektiren septik şok
MİNOR <ul style="list-style-type: none">• Solunum sayısı ≥ 30 / dk• $PaO_2 / FiO_2 \leq 250$• Akciğer grafisinde multilober infiltrasyonlar• Konfuzyon / Dezoryantasyon• Üremi (BUN ≥ 20 mg/dl)• Lökopeni (Lökosit $<4000 / mm^3$)• Trombositopeni (Trombosit $<100000 / mm^3$)• Hipotermi (<36 °C)• Yoğun sıvı yüklemesi gerektiren hipotansiyon
Tek majör veya en az üç minör ölçütün var olması koşulu aranmalıdır.

PSI, CURB-65 ve IDSA/ATS 2007 yoğun bakım ünitesine yatış kriterlerine bakıldığında pnömoniler ciddiyet düzeyine göre üç gruba ayrılır (23). Her bir grubun etkenleri farklı olduğu için ampirik tedavi seçenekleri farklıdır (Bkz.Tablo 6) (22). KOAH, obezite, bazı ilaçlar (proton pompa inhibitörleri, inhale steroid, antipsikotik ilaçlar gibi) ve bilinen diğer risk faktörleri pnömoni riskini yükseltmektedir. Bu faktörler, pnömoni tedavisini değiştirici faktörler olarak bilinmektedirler (Bkz.Tablo 5) (23).

Tablo 5. Pnömoni Tedavisinde Değiştirici Faktörler (23)

PNÖMONİ TEDAVİSİNDE DEğİşTİRİCİ FAKTÖRLER	
•	65 yaş ve üzeri
•	Eşlik eden hastalık
○	KOAH
○	Bronęektazi
○	Kistik Fibroz
○	Diyabetes Mellitus
○	Böbrek Hastalığı
○	Konjestif Kalp Yetmezliği
○	Karaciğer Hastalığı
○	Malignite
○	Nörolojik Hastalık
•	Bir yıl İçerisinde pnomoni tanısı ile yatış
•	Aspirasyon şüphesi
•	Splenektomi
•	Alkolizm
•	Malnutrisyon
•	Bakımevinde yaşama
•	Kortikosteroid kullanımı (Prednisolon \geq 10 mg/gün 3 ay süre ile)
•	İmmüsupresif tedavi
•	İnfluenza sonrası gelişen pnomoni

Tedavi

Tedaviyi yönlendirmek için balgam gram boyama ve klinik semptomların kullanılması genellikle yanlıştır ve önerilmez. Hastalar her grupta benzer patojenlerin listelendiği ve bu patojenlere karşı ampirik tedavilerin belirlendiği dört ana grupta sınıflandırılmıştır (12):

1. Tedavi edildikleri yer (Servis, klinik vb.)
2. Kardiyopulmoner hastalık varlığı,

3. Enterik gram (-) ve P. Aeruginosa,
4. İlaç dirençli pnömoni risk faktörleri.

Tablo 6. Pnömoni Hastalık ciddiyet düzeyine göre klinik gruplar ve tedavi stratejileri (22,23)

Grup I Ayakta Tedavi Hastaneye yatış ölçütleri yok, PSI (I-III), CURB-65<2 IA-Değiştirici Faktör yok IB-Değiştirici Faktör var	I A	-Macrolid: Azitromisin, klaritromisin veya eritromisin -Doksisiklin (alternatif)
	IB, İlaç dirençli S. Pneumonia, son 3 ayda antibiyotik kullanımı	İnhaler Florokinolon (moksifloksasin, gemifloksasin veya levofloksasin) veya 2.-3. Kuşak sefalosporin veya amoksisilin klavulanat ± Makrolid veya Doksisiklin
Grup II Yatarak Tedavi Yoğun bakım yatış kriterleri yok, PSI (IV-V), CURB-65 ≥2		İnhaler florokinolon veya 3. kuşak antipseudomonal olmayan sefalosporin: Sefotaksim, seftriakson veya ampisilin sulbaktam Makrolide alternatif: Doksisiklin
Grup III Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Yoğun bakım yatış kriterleri mevcut IIIA-Pseudomonas riski yok IIIB-Pseudomonas riski var	IIIA	İnhaler Florokinolon veya makrolid + 3. kuşak antipseudomonal olmayan sefalosporin: Sefotaksim, seftriakson veya ampisilin sulbaktam Makrolide alternatif: Doksisiklin
	IIIB	Antipseudomonal β-Laktam + Siprofloksasin veya Aminoglikozid + Makrolid
	Metisiline Dirençli Staf. Aureus +	Vankomisin veya Linezolid eklenmeli

2.1.3. Hastane Kökenli Pnömoniler (HKP)

Üriner sistem enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada en sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyon, HKP'dir. HKP yüksek mortalite ve morbiditenin ciddi nedenlerindedir. Hastaneye yatışı sırasında pnömonisi bulunmayan bir hastada, yatıştan 48 saat sonra tanımlanan pnömoni HKP'dir (27). HKP, Yoğun Bakım Ünitesi enfeksiyonlarının en az %25'inden ve antibiyotik tüketiminin ise en az %50'sinden sorumludur (28).

HKP tipleri 3 şekilde tanımlanmaktadır:

1. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP): En sık görülen tip olup mekanik ventilatördeki hastalarda görülür ve endotrakeal entübasyondan 48 saat sonra ortaya çıkan bir pnömoni şeklidir,
2. Yoğun bakım ünitesinde; mekanik ventilasyon desteği altında olmayan hastalarda görülen pnömoni şeklidir,
3. Yoğun bakım ünitesi dışı kliniklerdeki hastalarda görülen HKP şeklidir (29).

HKP yatan hastalardaki insidansı % 0,5-1 olup, hastaneye yattıktan sonra görülen infeksiyonların ise %15'ini oluştururlar. HKP'lerin üçte biri yoğun bakım ünitelerinde ortaya çıkmaktadır ve bu hastaların %90'ı mekanik ventilatör kaynaklıdır (27). Mekanik ventilatörlü hastalar arasındaki HKP insidansı her 1000 mekanik ventilatör günü başına 10 - 15 arasındadır (30). Kaba mortalite oranı %30-70 olup, hastaların büyük kısmı pnömoniden ziyade altta yatan hastalıklardan dolayı kaybedilirler. Yalnız başına HKP'ye bağlı mortalite ise %33 - 50 oranındadır (27).

Tanı

Tanı 2 şekilde konulur:

- 1) Klinik bulgular dahilinde,
- 2) Klinik şüphe olduğunda mikrobiyolojik laboratuvar testleri vasıtasıyla (27).

HKP tanısının klinik olarak konulmuş olması ampirik tedaviye başlamak için yeterli bir nedendir. HKP klinik tanısı için akciğer grafisinde yeni oluşan veya ilerleyici infiltrasyonlarla beraber bu bulgulardan en az ikisinin görülmesi yeterlidir:

- 1) Hipotermi veya Hipertermi (ateş $<36^{\circ}\text{C}$ - $>38^{\circ}\text{C}$),
- 2) Lökopeni/lökositoz,
- 3) Trakeal sekresyonda pürülan balgam,
- 4) Oksijenizasyonda düşüş (27).

HKP'de klinik olarak tanı konulmuş olması sensitifitesi yüksek, fakat spesifitesi düşük bir durumdur. Böyle bir durum çok fazla antibiyotik tüketimine neden olabilir (31). Dikkatten kaçırılmaması gereken bir durum da, trakeobronşitin de pürülan balgama neden olabileceğidir. Pnömoni ihtimali şu 2 durumda artar: 1) Pozitif kan kültürü, 2) Radyolojik olarak kavite varlığı (32). Pugin ve ark. VİP için klinik tanıya alternatif olarak Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skorunu geliştirdiler (Clinical Pulmonary Infectious Score: CPIS). CPIS skorlama sisteminde kullanılan klinik değişkenler şunlar oldu: Trakeal sekresyon, vücut ısısı, oksijenizasyon, beyaz kan hücre sayısı, radyografik bulgular ve trakeal aspirat kültürü (33). Ancak, IDSA/ATS 2016 HKP/VİP rehberinde başlanacak antibiyotik tedavisi kararında klinik semptomların CPIS ile beraber kullanımı yerine, sadece klinik semptomların kullanılması tavsiye edilmiştir (34). HKP'ye özel radyografik bulgular ise sık görülmez. Ayrıca, akciğer radyografilerinin normal olması HKP tanısından uzaklaşmasını kolaylaştırır (32).

Tedavi

HKP'nin tedavisinde şu prensipler vardır: 1) erken, 2) yeterli doz-süre ve 3) uygun-geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmasıdır. Alt solunum yolu kültürleri ve hastanın klinik yanıtı göz önünde bulundurularak antibiyotiğin kesilmesi ve tedavi süresi ayarlanmalıdır. Kısa süreli (7 veya 8 gün) antibiyotik tedavisi şu durumlarda önerilmelidir: 1) Dirençli Gram-negatif basil enfeksiyonuna ait kanıt olmayan, 2) Başta etkin tedavi alan ve 3) İyi klinik yanıt veren komplike olmamış HKP ve VİP tanısı alanlar. Yine de, 72 saat içerisinde antibiyotik değişikliği olmamış hastalardan

alınan trakeal aspirat kültüründe üreme olmaması durumunda antibiyotik tedavisi durdurulabilir (12).

Tablo 7. Çoklu ilaca dirençli (ÇİD) etkenler için risk faktörleri (IDSA/ATS 2016) (34).

<u>ÇİD VİP için risk faktörleri</u>
• Son 90 gün içerisinde alınan IV antibiyotik tedavisi
• VİP esnasında septik şok
• VİP oluşmadan önce Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) olması
• VİP oluşmadan önce beş gün veya daha uzun süreli hastane tedavisi
• VİP başlamadan önce hemodiyaliz almak
<u>ÇİD HKP için risk faktörleri</u>
• Son 90 gün içinde antibiyotik tedavisi almak
<u>Metisiline Dirençli Staf. Aureus (MRSA) VİP / HKP'si için risk faktörleri</u>
• Son 90 gün içinde antibiyotik tedavisi almak
<u>ÇİD Pseudomonas VİP / HKP'si için risk faktörleri</u>
• Son 90 gün içinde antibiyotik tedavisi almak

HKP'de saptanan spesifik bir ajan-patojen için kombinasyon tedavisi kullanılabilir. Örneğin, P. Aeruginosa pnomonisi için β -laktamla kombine aminoglikozidler kısa süreli (5 güne kadar) uygulanabilir. Ayrıca renal yetersizlikli olgularda MRSA etkenli VİP'in tedavisinde linezolid tedavisi vankomisine alternatif ilaç olarak kullanılabilir. Kolistin; Karbapeneme dirençli Asinetobakter ile oluşan VİP'in tedavisinde akla gelmelidir. Ayrıca, çoklu ilaç dirençli etkenlerin neden olduğu yanıt alınmayan VİP'in tedavisinde inhaler antibiyotikler etkili olabilir (12).

Tablo 8. IDSA/ATS (2016) hastane kökenli pnömoni için (MV ilişkili olmayan) ampirik tedavi önerileri (34).

Mortalite riski düşük ancak MRSA riskini arttıran faktörler yok	Mortalite riski düşük ve MRSA riskini arttıran faktörler var	Mortalite riski yüksek, veya son 90 gün içerisinde intravenöz antibiyotik kullanımı
<p>Aşağıdakilerden biri: Piperasilin-tazobaktam Veya Sefepim Veya Levofloksasin Veya İmipenem Meropenem</p>	<p>Aşağıdakilerden biri: Piperasilin-tazobaktam Veya Sefepim veya seftazidim Veya Levofloksasin Ciprofloksasin Veya İmipenem Meropenem Veya aztreonam</p>	<p>Aşağıdakilerden ikisi ve β-Laktamdan kaçın Piperasilin-tazobaktam Veya Sefepim veya seftazidim Veya Levofloksasin Ciprofloksasin Veya İmipenem Meropenem Veya Amikasin Gentamisin Tobramisin</p>
	veya	veya
	+	Aztreonam
	Vankomisin	+
	Veya	Vankomisin
	linezolid	Veya
		Linezolid
		<p>MRSA'yı kapsayan bir antibiyotik kullanılmayacaksa, Metisiline duyarlı Staf. Aureusu (MSSA) kapsayanı dahil et: Piperasilin-tazobaktam, sefepim, levofloksasin, imipenem. Oksasilin, nafsilin ve sefazolin kanıtlanmış MSSA tedavisinde kullanılır, ampirik HKP tedavisinde kullanılmaz.</p>
Mortalite için risk faktörleri:		
1. Pnömoniye bağlı mekanik ventilatör desteği		
2. Septik şok		

2.2.YOĞUN BAKIMDA SKORLAMA SİSTEMLERİ

Skorlama sistemleri 30 yıldan fazladır yoğun bakımlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Yoğun Bakım ünitesine yatan hastaların önemini belirlemek, yapılan tedavilerin etkinliğini araştırmak, morbidite ve mortalitenin beklentisini tayin etmek, yoğun bakım ünitelerinin birbirlerine üstünlüklerini kıyaslamak ve çalışmalarda hastalar arasındaki değişiklikleri değerlendirmek için uygulanmaktadırlar (35).

1974’de TISS (Terapötik Müdahale Puanlama Sistemi) geliştirilmiştir. TISS 1-4 arasında derecelendiren ve tanı, tedavi ve izlemi değerlendiren 57 işlemde oluşmuştur (36). Daha sonra 76’ya çıkarılmış ve 1996 yılında 28’e indirilerek TISS 28 olarak adlandırılmıştır (37). En son haline ise 19 işleme indirilerek 1997 yılında kavuşmuştur.

GKS (Glaskow Koma Skoru) ilk olarak Teasdale ve Janet tarafından uygulanarak 1974’te yayımlanmıştır (38).

1981’de APACHE (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık değerlendirme skoru) düzenlenmiştir (1).

1982’de Teres ve ark. MPM (Mortalite Olasılık Modeli)’i lojistik regresyon uygulayarak prognozu belirleyen bir skorlama olarak oluşturmuşlardır. Bu skorlama lojistik regresyon ile prognozu hesaplar. Hastanın yoğun bakım kliniğine yattığı an, 24. ve 48. saatinde hesaplama yapılır. 72. saatteki hesaplamalar 1993’te kullanıma girerek MPM II adını almıştır (39–41).

1984’de Le Gall ve ark. SAPS (Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru)’ı APACHE skorunu basitleştirerek oluşturmuşlardır (42). 1993’te modifiye edilerek SAPS II oluşturulmuş ve özellikli hastalarda kullanılmamaktadır (43). 2005’de is SAPS III oluşturularak önceki iki sistemin eksik yönlerini giderecek şekilde detaylandırılmıştır (44).

1995’de Marshall ve ark. MODS (Multiple Organ Disfonksiyon Skoru) skorlama sistemini geliştirmişlerdir (45). 1996’da ise SAPS’ı geliştiren Le Gall ve ark. LODS (Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru)’u MODS’un oluşturulmasına karşılık

geliştirmişlerdir (46).

1996'da Avrupa Yoğun Bakım Derneği sepsis gelişen hastalarda ortaya çıkan organ yetersizliğinin düzeyini belirlemek amacıyla SOFA (Sepsis İlişkili Organ Yetersizlik Skoru) 'yı geliştirmiştir. Ancak sepsis gelişmeyen hastalarda da uygulanabileceği anlaşıldığından ismi Sequential Organ Failure Assessment (Ardışık Organ Yetersizlik Değerlendirmesi) şeklinde düzenlenmiştir (44).

Skorlama sistemleri Fizyolojiye bağlı kalarak mortalitenin belirlenmesinde önemli yere sahiptir (47). Ayrıca olguların fizyolojik rezervini gösteren yaş ve kronik sağlık problemleriyle de ilişkilidirler (47,48). Fizyolojik parametrelerdeki değişiklikler vasıtasıyla hastalık şiddetini belirleyen sistemlerin, hastalığın mortalitesinin tahmini ile paralellik gösterdiği de bilinmektedir. Skorlama sistemlerinde organ fonksiyon bozukluklarını gösteren laboratuvar ve klinik değişiklikleri içeren objektif parametreler kullanılır (1,49).

Skorlama Sistemlerinin Sınıflandırılması (35)

1) Prognostik Değerlendirme Skorlamaları

TISS/TISS 28 (Therapeutic Intervention Scoring System, Terapötik Müdahale Skorlama Sistemi)

SAPS /II/III (Simplified Acute Physiology Score, Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru)

APACHE I/I/III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık değerlendirme skoru)

MPM I/II (Mortality Prediction/Probability Models, Multiple Organ Disfonksiyon Skoru)

GCS (Glasgow Coma Score, Glasgow koma skoru)

FOUR (Full Outline of UnResponsiveness)

2) Organ Disfonksiyonu Tanımlama Skorlamaları

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, Ardışık Organ Yetersizlik Değerlendirmesi)

MODS (Multiple Organ Dysfunction Score, Multiple Organ Disfonksiyon Skoru)

LODS (Logistic Organ Dysfunction System, Lojistik Organ Disfonksiyon

Skoru)

ODIN (Organ Dysfunctions and/or Infection, Organ Disfonksiyon ve/veya Enfeksiyonu)

TRIOS (Three Days Recalibrated Intensive Care Unit, Üç Gün Kalibrasyonlu Yoğun Bakım Ünitesi Skoru)

Composite SAPS II/LODS Travma

3) Travma Değerlendirme Skorlamaları

AIS (Abbreviated Injury Scale, Kısaltılmış Yaralanma Ölçeği)

ISS (Injury Severity Score, Yaralanma Ciddiyeti Skoru) TS (Trauma Score, Travma Skoru)

RTS (Revised Trauma Score, Revize Travma Skoru)

TRISS (Trauma Injury Severity Score, Travma Yaralanma Ciddiyeti Skoru)

ASCOT (A Severity Characterization of Trauma, Travmanın Şiddet Karakterizasyonu)

4) Hastalığa Spesifik Skorlamalar

ALI ve ARDS- MURRAY akciğer hasarı skoru

Subaraknoid kanama- WFNS-Dünya Beyin Cerrahları Federasyonu skoru

Karaciğer yetmezliği- MELD (Model for End Stage Liver Disease, Son Evre Karaciğer Hastalığı Skorlaması) skorlaması

Cerrahi- POSSUM (Physiologic and Operative Severity Score, Fizyolojik ve Operatif Ciddiyet Skoru) skorlama

2.2.1.APACHE Skorlama Sistemi (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Skoru)

APACHE I

1981'de APACHE skorlama sistemi ilk kez kullanılmıştır. Yoğun bakım ünitesine yatan hastaların önemini değerlendirmek amacıyla kullanılan ilk skorlama sistemidir. Akut fizyoloji skoru 7 büyük organ sistemine ait 34 fizyolojik parametrenin bir çizelge yardımı ile 0'dan 4'e kadar herbirine verilen puanların toplamıdır. Fizyolojik parametrelerin hastaların yoğun bakıma yatışının ilk 24 saatinde ölçülen parametreler arasından en fazla sapma gösteren parametreler alınarak değerlendirilmesi önemlidir. Toplam akut fizyoloji skoru hastalığın önemini

belirler. Kronik sağlık durumu ise APACHE skorunun 2. Bolumunu oluşturur ve harflerle goşterilir (A, B, C, D). A harfi, yoğun bakıma yatıştan oncesi 6 ayda sağlıklı olan hastayı goşterirken, D harfi, kronik organ yetmezliğini goşterir. Oluşturulan bu ilk APACHE sistemi hasta grupları uzerinde uygulanmış ve risk belirlenmesinde guvenilir bir yontem olarak onerilmiştir (1,35).

APACHE II

APACHE II sistemi ise oluşturulan ilk APACHE sisteminin karmaşık oluşundan dolayı Knaus ve ark. tarafından 1985 yılında daha sadeleştirilerek geliştirilmiştir. Apache II sisteminde yaş da sisteme dahil edilmiştir (50). Apache II skorldama sisteminde akut fizyoloji skoru, kronik sağlık durumu ve yaş olmak uzeri 3 kısım mevcuttur. APACHE I'de hesaplanan 34 parametre sadeleştirilerek 12'ye duşurulmuş ve GKS gibi bazı parametrelerin puanlamadaki oranları değiştirilmiştir (39). 3 kısımdaki tum puanlar hesaplanır. Bu hesaplamaya yaş, geçmişteki sağlık durumu ve hastanın operasyon geçirip geçirmemesi ile ilgili kısımda eklenerek mortalite belirlenir (Bkz. Tablo 9) (50).

APACHE I'de mevcut olan serum osmolaritesi, cilt testi gibi parametreler APACHE II'ye dahil edilmemiş; BUN yerine kreatinin, bikarbonat yerine arteriyel pH sisteme dahil edilmiştir (51). Uygulanan tedaviye gore değişkenlik goşteren bazı parametreler ise sistemden tamamen çıkarılmıştır. Akut renal yetmezlik varlığında serum kreatinin duzeylerinin karşılığı olan puan 2 katı olarak değerlendirilmiştir. Belirlenen en yuksek puan 71'dir. Apache II'de puan yukseldikçe yuksek mortalite belirleme oranı artmaktadır. Tablo 9'da APACHE II skorldama sisteminin tum parametreleri ve puan karşılıkları goşterilmiştir (35,50).

APACHE III

1991'de duzenlenmiş olup 1998'de yeni versiyonu tanıtılan APACHE III ise daha detaylı bir sistemdir. Yeni parametreler (İdrar debisi, BUN, idrar debisi, serum albümin, glukoz ve bilirubin duzeyi) ile hastanın yoğun bakıma gelmeden oncesi yer bilgisi, hematolojik malignite ve HIV virüsü eklenmiştir (49). Ancak kullanmak için bir yazılım satın alınması gerekmesi sebebiyle maliyeti yuksek bir skorldama sistemidir. Bundan dolayı kullanımı kısıtlı olmuştur (35).

APACHE IV

APACHE IV ise 2003-2004'te 104 yoğun bakım kliniğinde yapılan çalışma ile ortaya çıkarılmıştır. APACHE III'te kullanılan akut fizyoloji skoru parametreleri aynı kalırken; hastanın nereden geldiği, hastanede yoğun bakıma gelmeden önce geçirdiği süre, yatış özelliği ve ilk 24 saatte verilen trombolitik tedavi ile yapılan mekanik ventilasyon sisteme dahil edilmiştir. 2006'da Zimmerman ve ark. tarafından yayınlanmıştır (52).



Tablo 9. APACHE II Skorlama Sistemi (35,50)

Fizyolojik Değişkenler	Yüksek Değerler					Düşük Değerler				Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Isı (Rektal°C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49	
Kalp Hızı (Atım/dk)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum hızı (/dk) Spontan/ Mekanik	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
Oksijenasyon FiO ₂ ≥0.5 ise A-DaO ₂	≥ 500	350-499	200-349		≤ 200					
Oksijenasyon FiO ₂ ≤0.5 ise PaO ₂					>70	61-70	55-60		<55	
Arteriyel pH	≥ 7.7	7.60-7.69		7.50-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Venöz HCO ₃	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15	
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110	
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5	
Serum kreatinin (mg/dl) Akut Renal Yetmez. x 2	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4			< 0.6		
Hematokrit (%)	> 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
Lökosit (/mm ³ x1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
Glaskow Koma Skoru (GKS) Puan = 15 - GKS										
A. Akut Fizyoloji Skoru: Yukarıdaki 12 parametrenin toplamı B. Yaş Puanı (yıl): <44=0 puan, 45-54=2 puan, 55-64=3 puan, 65-74=5 puan, ≥ 75=6 puan C.Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ yetmezliği ya da immun supresyon varsa* a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta = 5 puan b) Elektif postoperatif hasta = 2 puan Toplam APACHE II skoru = A+B+C										
*Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, Karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma; Kardiyovasküler: İstirahatte anjina, kardiyak semptomlar; Aktiviteyi kısıtlayıcı krpnik restriktif, obstruktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon; Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi; İmmunsupresyon: İmmunsupresor, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma, aids gibi hastalıklarda)										

2.2.2.SOFA Skorlama Sistemi (Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skorlaması)

Vincent ve ark. (1996), sepsisle ilişkili organ yetmezliğinin oranını belirlemek amaçlı oluşturulmuş ve yayımlanmıştır (53). Fakat, sepsis gelişmemiş olgularda da organ yetersizliğini değerlendirmede uygun bulunduğu belirlenmiş olup “Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skorlaması” olarak tekrar düzenlenmiştir. Bu skorlama sisteminde kardiyovasküler, nörolojik, karaciğer, renal, solunum ve koagülasyon değerlendirilmiş olup, 0 en iyi 4 en kötü puanı göstermektedir. Bir Sistemde skorun 3 veya 4 hesaplanması o sistemde organ yetersizliği oranının yüksek olduğunu belirtir (Tablo 10) (35,53).

Tablo 10. Sofa Skorlama Sistemi (35,53)

	1*	2	3	4
SOLUNUM PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	≤ 400 Mekanik ventilatör Var / Yok	≤ 300 Mekanik ventilatör Var / Yok	≤ 200 Mekanik ventilatör Var / Yok	≤ 100 Mekanik ventilatör Var / Yok
KARDİYOVASKÜLER Hipotansiyon	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ve herhangi bir dozda dobutamin**	Dopamin > 5 veya adrenalin ≤ 0.1 veya noradrenalin ≤ 0.1 **	Dopamin ≥ 5 veya adrenalin > 0.1 veya noradrenalin > 0.1 **
KARACİĞER Bilirubin (mg/dl)	1.2 – 1.9	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	>12
BÖBREK Kreatinin (mg/dl) veya İdrar debisi	1.2 – 1.9	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9 idrar debisi ≤ 500 ml/gün	>5 idrar debisi ≤ 200 ml/gün
KOAGULASYON Trombosit (10 /mm)	≤150	≤100	≤50	≤20
NÖROLOJİK Glaskow koma skoru	13 - 14	10 - 12	6 - 9	<6
*Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır. ** en az 1 saat mcg/kg/dk dozunda verilmiş olmalı. OAB: Ortalama arter basıncı				

2.2.3.Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Trombosit-Lenfosit Oranı

Bağıışıklık sistemimiz, kısaca lökosit de dediğimiz granüositler ve lenfositler (agranüositler) adındaki iki hücre grubunun birlikte fonksiyon göstermesi ile vücudumuzu hastalıklara ve çeşitli zararlı etkenlere karşı korumuş olurlar. Granüosit hücre grubu; nötrofil, monosit – makrofajlar, bazofil, dentritik hücreler, eozinofil ve fagositlerden oluşur. Lenfosit hücre grubu ise doğal öldürücü hücreler (NK) ile B ve T lenfosit hücre gruplarından oluşmaktadır (54).

Vücudumuzun strese karşı verdiği fizyolojik yanıt unsurlarından bir tanesi de dolaşımdaki lökosit sayısındaki değişiklik olup bu durumu nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında düşüş şeklinde gösterir. Dolayısıyla, yoğun bakım pratiğinde bu iki alt hücre grubunun birbirine oranı inflamasyon göstergesi şeklinde kullanılmaktadır (55).

Doku yıkımıyla aktif hale geçen nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi enzimleri açığa çıkarırlar. Bu orana nötrofil lenfosit stres faktörü adı verilmiş olup APACHE 2 ve SOFA gibi sepsis skorlarıyla değerlendirilmiş ve hastalığın şiddet/prognozuyla uyumlu bulunmuştur. (56).

Tam kan sayımından kolaylıkla hesaplanabilen nötrofil-lenfosit oranı, sepsis dahil olmak üzere birçok klinik durumda önceden prognostik bir araç olarak kullanılan değerlendirilebilir bir indekstir. İmmün sistemdeki anormallikler sepsis patofizyolojisinin köşe taşını oluşturmaktadır. Bundan dolayı Nötrofil lenfosit oranı sepsiste potansiyel yeni bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır ve son zamanlarda bir hayli dikkat çekmektedir (8). 2017 yılında Hwang ve ark. tarafından sepsis ve septik şok tanıları olan 1395 hastanın yer aldığı çalışmada acil servis girişinde bakılan nötrofil lenfosit oranının 28 günlük mortaliteyi belirlemede etkili olduğu yayınlanmıştır (57).

Trombositlerin 1880'lerde Bizzozero tarafından ilk tanımlanışlarından bu yana tromboz ve hemostaza katkıda buldukları bilinmektedir (58). Trombositler primer hemostazın gerçekleşmesinde temel oluşumlardır. Fizyolojik özellikleri, yaralanma

bölgesinde koagülasyonu ve yara iyileşmesini başlatmaktır (59). Trombositlerin görevlerinin trombüsün yakın çevresiyle sınırlı kalmadığını ve damar bütünlüğünü korumaya yönelik başka fizyolojik olaylarla alakadar oldukları bilinmektedir. Öte yandan trombositler, hücre içi granüllerden salgılanan bir dizi biyoaktif madde aracılığıyla birbirleriyle ve diğer hücrelerle iletişim sağlarlar (60).

Ayrıca; Araştırmalar enfeksiyonla savaşta trombositlerin de rol oynadığını göstermiştir. Bu önemli rolünü salgıladıkları maddeler vasıtasıyla hücre zarında bulunan immün reseptörlere bağlanmak suretiyle gerçekleştirirler (61). Trombositler; nötrofil ve monositlere benzer şekilde doğrudan antimikrobiyal aktivite gerçekleştirerek akut enflamatuvar cevapta önemli etki oluşturabilirler (62). Sepsis durumunda trombosit yıkımında artma olur. Bu artışa cevaben trombopoez ve megakaryositlerde bölünme olur. Böylelikle genç ve büyük trombositlerin sayısında artış olur. Tüm bunlara bağlı olarak da trombosit/lenfosit oranının bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği ortaya çıkmaktadır (63,64).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

“Yoğun Bakımda Pnomoni Tanılı Hastalarda Nötrofil-Lenfosit Oranının, Trombosit-Lenfosit Oranının ve Prognostik Belirteçlerin Mortaliteyi Belirleme Etkileri” konulu çalışmamız için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 23.05.2018 tarihli ve 192 no’lu onay alınmıştır.

3.1.Olguların Seçimi

Çalışmamıza Ocak 2015-Ocak 2018 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi’ne pnömoni tanısı ile kabul edilmiş olan 18 yaş üzeri ve çalışmaya dahil olma kriterlerini taşıyan 42 kadın ve 70 erkek toplam 112 hasta dahil edildi. 112 hastanın tüm hastane bilgi yönetim sistemi kayıtları, arşiv ve dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

- 18 yaş üstü,
- Pnomoni tanısı ile yoğun bakıma yatan hastalar,
- Rutin laboratuvar incelemesi yapılan hastalar.

Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri:

- 18 yaş altı,
- Gebeler,
- Hematolojik hastalığı olan hastalar,
- Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar,
- İmmüsupresif hastalığı olan hastalar (AIDS vb.),
- Son 1 ay içerisinde İmmüsupresif tedavi almış olan hastalar (Kemoterapi, kronik steroid kullanımı, otoimmün hatalık tedavisi alanlar),
- Yoğun bakım kabulünde Kardiak arrest geçirmiş olan hastalar,
- Son 2 hafta içerisinde kan transfuzyonu yapılmış olan hastalar.

Çalışmaya dahil edilen 112 hasta ölenler ve sağ kalanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, demografik verileri kaydedildi. Yoğun bakıma yatırılışları esnasında alınan hemogram örneğindeki nötrofil sayıları lenfosit sayılarına

bölünerek nötrofil-lenfosit oranı ve trombosit sayıları lenfosit sayılarına bölünerek ise trombosit-lenfosit oranı; Ayrıca tüm hastaların APACHE II ve SOFA skorları hesaplandı. GKS'ler ise hasta dosyalarından alındı.

Tablo 11. Gruplar ve özellikleri

1. Grup (Ölenler)	2. Grup (Sağ Kalanlar)
<ul style="list-style-type: none">• Yaş, cinsiyet• Ek hastalık• Hemogram (lökosit,nötrofil, lenfosit, trombosit, RDW, MPW) değerleri• Nötrofil-Lenfosit oranı (NLO)• Trombosit-Lenfosit oranı (TLO)• Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru 2 (APACHE II)• Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA)	<ul style="list-style-type: none">• Yaş, cinsiyet• Ek hastalık• Hemogram (lökosit,nötrofil, lenfosit, trombosit, RDW, MPW) değerleri• Nötrofil-Lenfosit oranı (NLO)• Trombosit-Lenfosit oranı (TLO)• Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru 2 (APACHE II)• Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA)

3.2. İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızın istatistiksel analizleri IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Hasta özelliklerinin saptanmasında tanımlayıcı istatistikler, hasta gruplarının karşılaştırılmasında ki-kare analizi, Frekans testi, Mann Whitney u testi, Skorlama sistemlerinin karşılaştırılmasında ROC eğrisi analizi, rihs analizlerinde cox regresyon testi, korelasyon analizinde de Pearson/Spearman korelasyon testi, Sağ kalım analizlerinde Kaplan-meier testi kullanıldı. İstatistiksel testlerde p değerinin 0.05'ten düşük olması anlamlı kabul edildi. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğundan dolayı çalıştığımız 112 hasta sayısının doğruluğunu belirlemek için OpenEpi programında geriye dönük sample size analizi yapıldığında, %95 güven aralığı ve %90 güce göre 58 hastaya ihtiyaç duyulduğu ve bu değerimizin bizim hasta sayımızla uyumlu olduğu belirlendi.

4.BULGULAR

Çalışmamız toplam 112 hastadan oluşup, Grup 1’de 64 ve Grup 2’de 48 hasta yer almaktaydı. Ölenlerin yaş ortalaması 70.72 ± 16.84 , sağ kalanların ise 69.65 ± 13.18 olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 12).

Tablo 12. Yaşın gruplar arası karşılaştırılması

	GRUP 1 n: 64 Ort. \pm SS	GRUP 2 n:48 Ort. \pm SS	P DEĞERİ
YAŞ	70.72 ± 16.84	69.65 ± 13.18	0.270

Frekans ve Mann-Whitney U Analizi

Çalışmaya dahil edilen olguların 42 (%37.5)’si kadın, 70 (%62.5)’i erkekti. Grup 1’de 44 erkek, 20 kadın; grup 2’de 26 erkek 22 kadın bulunmaktaydı.

Grup 1 ve 2’deki olgular yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı (DM (Diabetes Mellitus, HT (Hipertansiyon), KOAH (Kronik obstruktif akciğer hastalığı)), entube olup olmadığı ve yoğun bakım ünitesine kabul esnasında sepsis tablosunun varlığına göre incelendi. Demografik verilerin gruplar ile ilişkilerinin değerlendirilmesi tablo 13’de gösterilmiştir.

Grup 1’deki hastaların 16 (%25)’sında DM, 34 (%53.1)’ünde HT, 22 (%34.4)’sinde KOAH, 31 (%48.4)’inde sepsis, 12 (%18.8)’sinde malignite varlığı mevcuttu. DM, hipertansiyon ve yoğun bakıma kabulü sırasında mekanik ventilatör desteğinin olması ve malignite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yokken ($p>0.05$), KOAH veya kabul esnasında hastada sepsis olması ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p<0.05$) (Bkz. Tablo 13).

Tablo 13. Demografik verilerin gruplara göre dağılımı

DEĞİŞKENLER	GRUP 1 n: 64	GRUP 2 n:48	P DEĞERİ
CİNSİYET			
ERKEK	44 (%68.8)	26 (%54.2)	0.115
KADIN	20 (%31.3)	22(%45.8)	
DM	16 (%25.0)	13 (%27.1)	0.803
HİPERTANSİYON	34 (%53.1)	24 (%50.0)	0.743
KOAH	42 (%65.6)	18 (%37.5)	0.003
SEPSİS	31 (%48.4)	10 (%20.8)	0.003
MALİGNİTE	12 (%18.8)	8 (%16.7)	0.776
MEKANİK VENTİLATOR DESTEĞİ İLE YATIŞ	37 (%59.7)	21 (%44.7)	0.121

Pearson Chi-Chare Analizi

Demografik verilerin risk oranlarına (Hazard Ratio) bakıldığında ise (tablo 14) hastaların yaşlarının ve yoğun bakım ünitesine kabul esnasında sepsis tablosunda olmasının ve KOAH varlığının risk oranı analizinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı anlaşıldı ($p>0.05$). Fakat erkek cinsiyetin kadınlara göre ölüm riskinin 2.73 kat fazla oluşu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Tablo 14. Demografik veriler Risk Oranı (Hazard Ratio) tablosu

DEĞİŞKENLER	HAZARD RATIO	95.0% CI	P DEĞERİ
YAŞ	1.002	0.984 – 1.020	0.844
CİNSİYET (E/K)	2.73	1.442 – 5.170	0.002
SEPSİS	0.693	0.389 – 1.233	0.213
KOAH	1.639	0.924 – 2.876	0.092

Cox-Regresyon Analizi

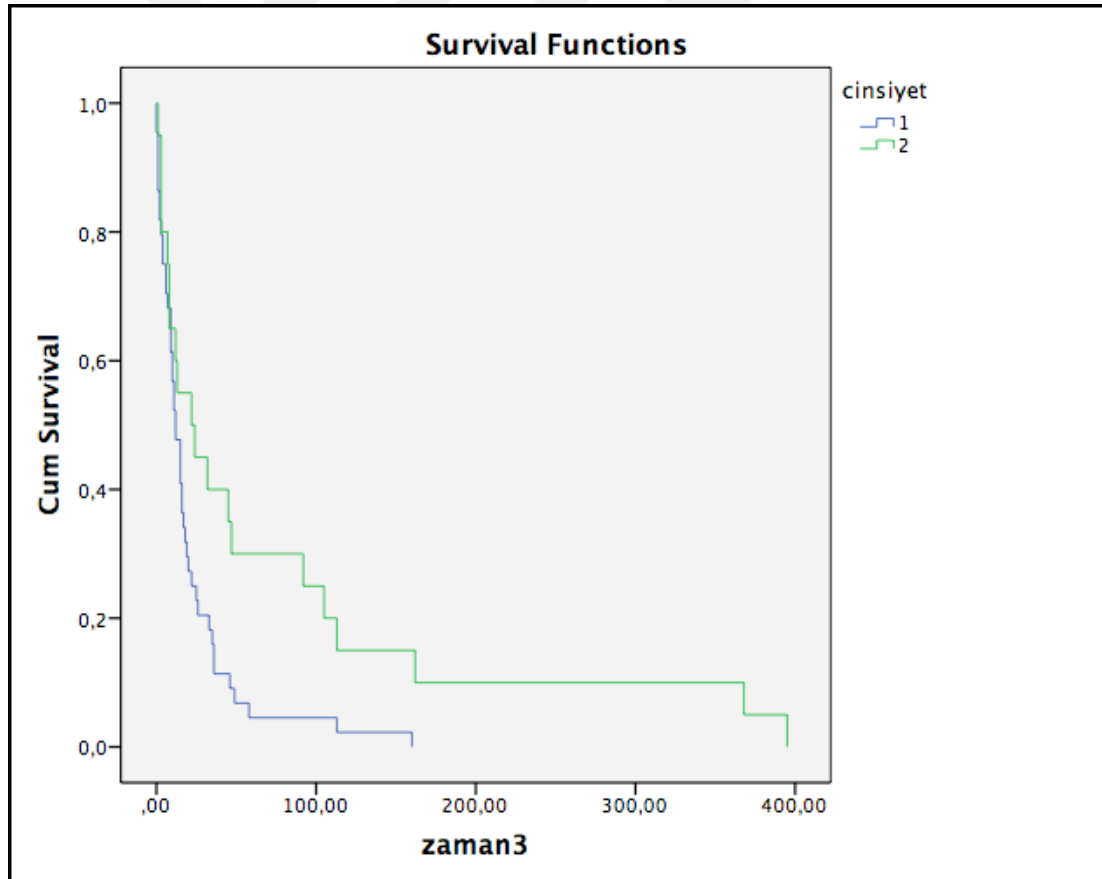
Grup 1'deki Erkeklerin %95 güven aralığında ortalama sağ kalım süresi 12 ± 2.36 gün olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardı $p<0.05$, Grup 2'deki erkeklerin

ortalama sağ kalım süresi ise 14 ± 3.56 gün olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 15, Grafik 1).

Tablo 15. Cinsiyete göre ortalama sağ kalım süreleri (gün)

	Cinsiyet	n	Ort \pm SS	95.0% CI	p
Grup 1 (n=64)	Erkek	44	12 ± 2.36	7.36 – 16.63	<0.05
	Kadın	20	22 ± 12.29	0.0 – 46.10	
Grup 2 (n=48)	Erkek	26	14 ± 3.56	7.00 – 20.99	0.52
	Kadın	22	13 ± 3.50	6.13 – 19.86	

Kaplan – Meier Testi



Grafik 1. Cinsiyete göre ortalama sağ kalım (gün) (1: Erkek, 2: Kadın) (Grup 1)

Kaplan – Meier Testi

Hastalardan yatış esnasında alınan hemogram parametreleri tarandığında (tablo 16) beyaz küre sayısı (WBC), trombosit sayısı, kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Nötrofil sayısı grup 1 de 13.55 ± 6.50 , grup 2’de 10.52 ± 5.99 ve anlamlı ($p<0.05$); lenfosit sayısı grup 1’de 0.85 ± 0.83 , grup 2’de 1.80 ± 1.67 ile anlamlı bulundu ($p<0.001$). Nötrofil ve lenfosit yüzdelerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$). Ancak trombosit sayısı, RDW ve MPV’de herhangi bir fark saptanmadı.

Tablo 16. Hemogram parametrelerinin gruplara göre ortalama dağılımı ve p değerleri

DEĞİŞKENLER	GRUP 1 n: 64 Ort. \pm SS	GRUP 2 n:48 Ort. \pm SS	P DEĞERİ
WBC	15.9 ± 6.91	13.15 ± 6.70	0.070
NÖTROFİL	13.55 ± 6.50	10.52 ± 5.99	0.004
NÖTROFİL %	88.38 ± 7.67	79.52 ± 12.12	<0.001
LENFOSİT	0.85 ± 0.83	1.80 ± 1.67	<0.001
LENFOSİT %	6.30 ± 6.04	15.01 ± 13.85	<0.001
TROMBOSİT	272.19 ± 155.05	249.52 ± 108.01	0.853
RDW	16.21 ± 2.52	16.41 ± 3.08	0.888
MPV	10.65 ± 1.52	10.48 ± 1.26	0.784

Frekans ve Mann-Whitney U Analizi

İncelediğimiz skorum sistemlerinden GKS grup 1’de ortalama 10.41 ± 3.98 , grup 2’de 12.58 ± 3.43 idi ve gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$) (Bkz. Tablo 17).

Tablo 17. Skorlama sistemleri gruplara göre ortalama dağılımı ve p değerleri

	GRUP 1 n: 64 Ort. ± SS	GRUP 2 n:48 Ort. ± SS	P DEĞERİ
GKS	10.41 ± 3.98	12.58 ± 3.43	0.002
SOFA	7.33 ± 3.11	5.25 ± 2.39	<0.001
APACHE II	41.33 ± 14.42	29.20 ± 15.97	<0.001
NLO	22.16 ± 13.75	8.88 ± 6.73	<0.001
TLO	480.35 ± 426.06	219.19 ± 152.50	<0.001

Frekans ve Mann-Whitney U Analizi

SOFA skoru incelendiğinde grup 1 de 7.33 ± 3.11 , grup 2’de 5.25 ± 2.39 olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 17). SOFA skorundaki her 1 birimlik artış ise ölüm riskini %13.3 artırdığı tespit edildi (Bkz. Tablo 18). Ancak ROC analizinde SOFA skoru APACHE II, NLO ve TLO karşısında en zayıf skor idi (Bkz. Tablo 19). 5.5 olan cut – off değerine göre %64.1’lik sensitivite ve %60.4’lük spesifiteye sahipti (Bkz. Tablo 20, Grafik 2).

APACHE II skoru ise grup 1’de 41.33 ± 14.42 , grup 2’de 29.20 ± 15.97 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$) (Tablo 17). APACHE II risk oranlarına bakıldığında herhangi bir anlamlı değer tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Bkz. Tablo 18). ROC analizine bakıldığında TLO’dan daha güçlü ancak NLO’dan daha zayıf bir skorlama olduğu belirlendi (Bkz. Tablo 19). 29.8 olarak belirlenen cut – off değerine göre ise %81.3 sensitivite ve %64.6 spesifite oranları bulundu (Bkz. Tablo 20, Bkz. Grafik 2).

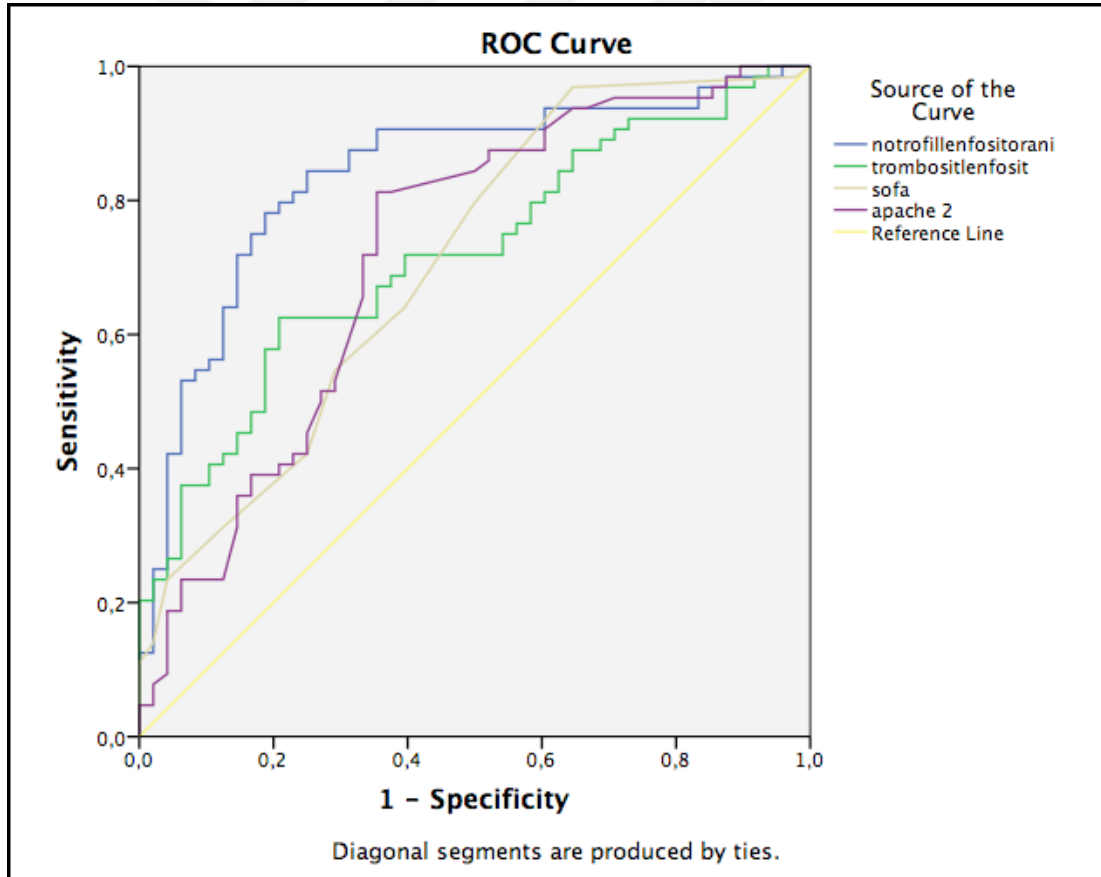
Hemogramdan basit olarak hesaplanan NLO ve TLO’da ise; NLO’da grup 1’de 22.16 ± 13.75 ve grup 2’de 8.88 ± 6.73 , TLO’da ise grup 1’de 480.35 ± 426.06 ve grup 2’de 219.19 ± 152.50 olarak bulundu (Tablo 17). Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Risk oranları analizinde ise NLO’da her 1 birimlik artışla ölüm riskinin %5 arttığı belirlendi ($p < 0.001$) (Bkz. Tablo 18).

Tablo 18. Skorlama sistemleri Risk Oranı (Hazard Ratio) tablosu

DEĞİŞKENLER	HAZARD RATIO	95.0% CI	P DEĞERİ
GKS	1.024	1.030 – 1.088	0.599
APACHE II	1.008	0.990 – 1.026	0.403
SOFA	1.133	1.003 – 1.281	0.045
NLO	1.059	1.030 – 1.088	<0.001
TLO	0.998	0.997 – 0.999	<0.001

Cox-regresyon Analizi

Yapılan ROC analizindeki değerlere bakıldığında NLO; APACHE II, TLO ve SOFA karşısında en güçlü skorlama sistemi olarak belirlendi. TLO ise APACHE II ile SOFA arasında yer aldı (Bkz. Tablo 19). NLO 11.3 olarak bulunan cut – off değerine göre %81.3 sensitivite ve %77.1 spesifiteye sahipken, TLO 227 olan cut – off değeri için %67.2 sensitivite ve %62.5 spesifite değerlerine sahipti (Bkz. Tablo 20).



Grafik 2. NLO, TLO, APACHE II ve SOFA Skoru Roc Eğrisi

Tablo 19. Roc Eğrisindeki değişkenlerin Eğri altında kalan alan (AUC) karşılaştırması

DEĞİŞKENLER	AUC	95% CI	P değeri
NLO	0.839	0.763 – 0.916	<0.001
TLO	0.718	0.624 – 0.811	<0.001
APACHE II	0.721	0.622 – 0.819	<0.001
SOFA	0.707	0.610 – 0.804	<0.001

Tablo 20. Skorlama sistemleri Cut Off değerleri ve sensitivite, spesifite oranları

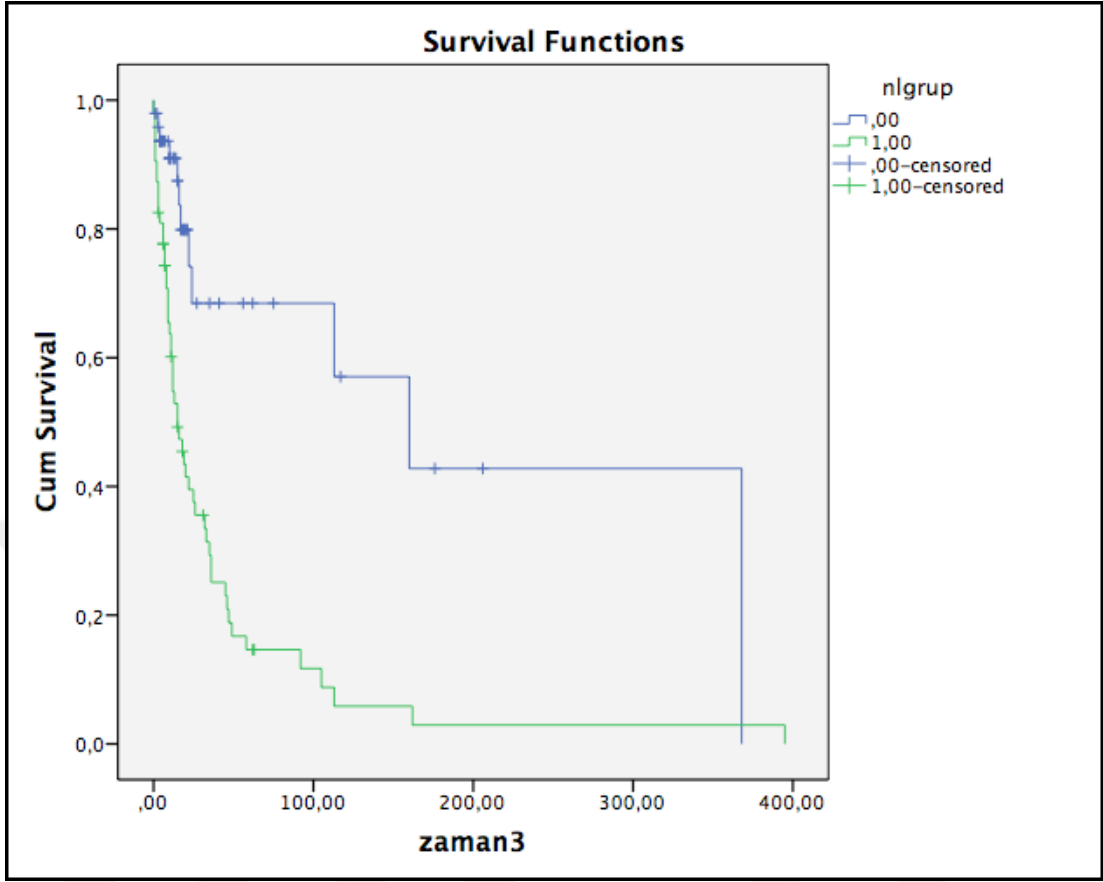
	CUT-OFF	SENSİTİVİTE	SPESİFİTE
NLO	11.3	%81.3	%77.1
TLO	227	%67.2	%62.5
SOFA	5.5	%64.1	%60.4
APACHE II	29.8	%81.3	%64.6

NLO Cut – off (11.3) değerinin altında kalan 49 hasta ortalama sağ kalım süresi 160 ± 52.09 günken, üzerinde olan 63 hasta ortalama sağ kalım süresi 15 ± 3.15 gündü (Tablo 21, Bkz. Grafik 3).

Tablo 21. NLO Cut–off (11.3) değerine göre ortalama sağ kalım süreleri (gün)

Cut - off	n	Ort ± SS	95.0% CI
<11.3	49	160 ± 52.09	57.88 – 262.11
>11.3	63	15 ± 3.15	8.81 – 21.18

Kaplan – Meier Testi



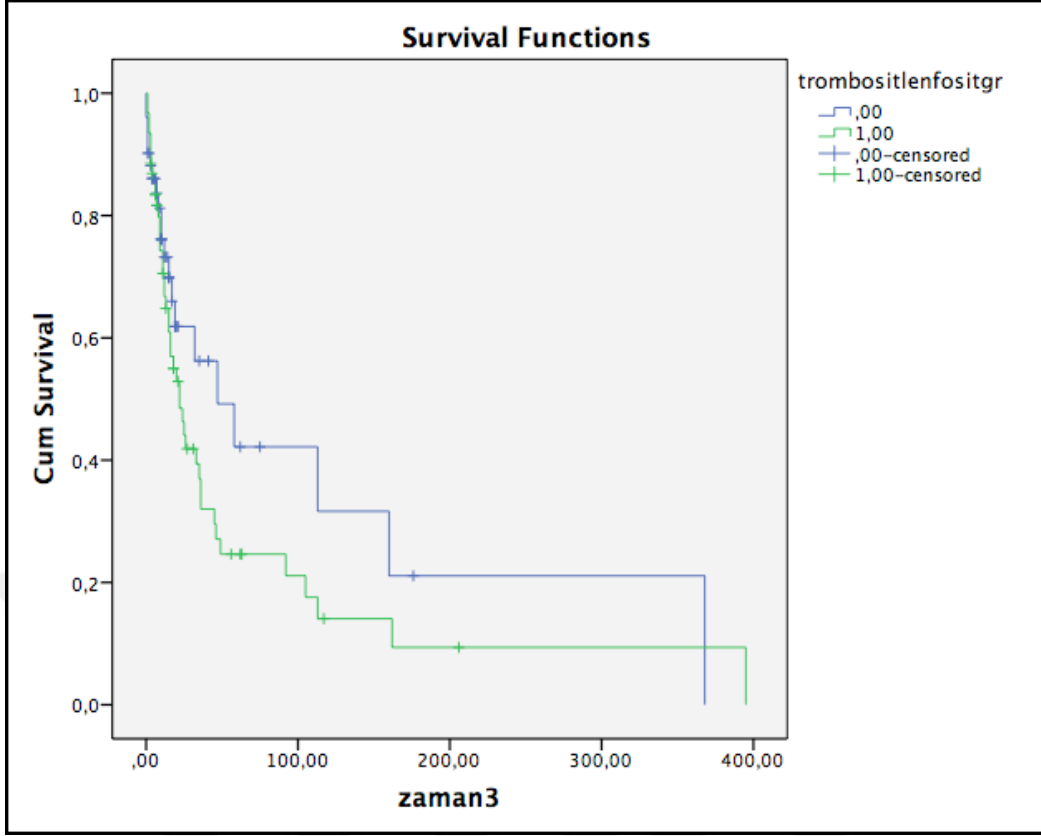
Grafik 3. NLO Cut – off (11.4) değerine göre ortalama sağ kalım süreleri (gün)
Kaplan – Meier

TLO Cut – off (227) değerinin altında kalan 51 hasta ortalama sağ kalım süresi 47 ± 19.32 günken, üzerinde olan 61 hasta ortalama sağ kalım süresi 22 ± 4.44 gündü (Tablo 22, Bkz. Grafik 4).

Tablo 22. TLO Cut–off (227) değerine göre ortalama sağ kalım süreleri (gün)

Cut - off	n	Ort ± SS	95.0% CI
<227	51	47 ± 19.32	9.12 – 84.87
>227	61	22 ± 4.44	13.29 – 30.70

Kaplan – Meier Testi



Grafik 4. TLO Cut – off (227) değerine göre ortalama sağ kalım süreleri (gün)
Kaplan – Meier

Çalışmamızda yapılan korelasyon analizine göre (Bkz.Tablo 23); WBC ile NLO ve APACHE II arasında zayıf pozitif korelasyon, MPV ile TLO arasında zayıf negatif korelasyon, yaş ile NLO, APACHE II ve SOFA arasında zayıf pozitif korelasyon, kadın cinsiyet ile SOFA arasında zayıf korelasyon, GKS ile SOFA ve APACHE II arasında negatif korelasyon, APACHE II ile SOFA arasında ise pozitif korelasyon, SOFA ile NLO arasında ise zayıf pozitif korelasyon tespit edildi.

Tablo 23. Korelasyon Tablosu “r” değerleri

DEğİŞKENLER	NLO	TLO	APACHE II	SOFA
WBC	0.331**	-0.004	0.255**	0.108
RDW	0.141	0.031	0.077	0.063
MPV	-0.009	-0.263**	0.082	0.058
YAŞ	0.233*	0.057	0.316**	0.218*
CİNSİYET	-0.164	-0.155	-0.055	-0.229*
GKS	-0.144	-0.021	-0.617**	-0.679**
APACHE II	0.252**	0.038	1.000	0.704*
SOFA	0.224*	0.027	0.704*	1.000
** . Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı				
* . Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı				

Pearson/Spearman korelasyon testi

5.TARTIŞMA

Pnömoni yol açtığı sepsis ve sepsise bağlı çoklu organ yetmezlikleri sonucunda, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına neden olarak dünya çapında bir problem olmaya devam etmektedir (22). Gelişen tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen yaygın ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (65). Klinik bulgular ve değerlendirme skorlamaların birlikte kullanımı riskli hastaları belirleme adına önemli belirteçlerdir. Bu türden belirteçlerin kullanımı, pnömoninin prognozunu öngörmek ve doğru antibiyotik tedavisine öncülük etmek için giderek yaygınlaşmaktadır (66–68).

Uzun yıllar boyunca, yoğun bakım ünitelerinde şok, çoklu travma, majör cerrahi veya sepsis sonrası kritik hastalardaki stres ve sistemik inflamasyonun yoğunluğunu yansıtan kolay ölçülebilir ve uygun bir skorlama arayışında bulunulmuş olup; APACHE II, SOFA ve SAPS II skorları gibi mevcut organ yetmezliği skorlama sistemleri kullanılmaktadır (43,50,53,55).

Yukarıdaki skorlama sistemlerine ek olarak NLO da yoğun bakım ünitesindeki hastalarda bir enfeksiyon belirteci olarak incelenmiş, APACHE-II ve SOFA skorlama sistemlerine göre, hastalık şiddeti ve sonucu ile iyi korele olduğu bulunmuştur (50,53,55,65). Nötrofili klinisyenler tarafından bir enfeksiyon belirteci olarak iyi bilindiği halde, klinisyenler enfeksiyöz hastalık yönetiminde olası bir belirteç olarak bilinen lenfositopeniye daha az aşınadırlar. Her iki parametreyi bir araya getirmek mantıklı bir adım olarak görülmüş ve birçok klinik durumun belirteci olarak nötrofil ve lenfosit sayılarının oranının kullanımı giderek artmaktadır. Bunların dışında, son zamanlarda bakteriyeminin de enfeksiyöz hastalıkların ciddiyetini tahmin etme potansiyeli gösterilmiştir. (55,69,70).

Ayrıca, trombositler de sepsis gibi enflamasyonun yoğun olduğu durumlarda parçalanmada artışa cevaben yeniden üretimlerine bağlı olarak sayılarında bir artış ortaya çıkar (61). Tüm bunlarla beraber; Akut böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar ve KOAH gibi durumlarda TLO yeni bir biyobelirteç olarak kullanılmıştır (63,64,71).

Kumar ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi olan hastalarda trombosit lenfosit oranının ve 90 günlük mortalitenin değerlendirildiği çalışmada, ortalama yaşı 71 olan toplam 181 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve demografik belirteçler içerisinde yaşın mortalite karşısında istatistiksel anlamı olduğu belirtilmiştir ($p<0.05$) (9). 2018 yılında Kaushik ve arkadaşları sepsisin erken ve geç dönemlerinde nötrofil lenfosit oranının tanı ve prognostik rolü çalışmasını yürütmüşlerdir. Prospektif olarak tasarlanan çalışmaya yaş ortalaması 30 olan toplam 56 hasta dahil edilmiş; demografik belirteçlerin mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$) (72). Akıllı ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları kritik hastalarda nötrofil-lenfosit oranının prognostik önemini araştıran prospektif çalışmada yaş ortalaması 74 olan toplam 374 hasta incelenmiş ve bakılan parametrelerde yaş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (5). Çalışmamızda ise 42'si kadın 112 hasta retrospektif olarak taranarak demografik veriler incelendiğinde, gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Cinsiyet açısından ise diğer çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken ($p>0.05$) erkek cinsiyetin mortalite riskini 2.7 kat daha fazla ve sağ kalım süresinin de çok daha kısa olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Hesaplanan sağ kalım süreleri de bu durumu desteklemektedir ($p<0.05$). Biz bu durumu erkek cinsiyette daha fazla KOAH tanısı olmasına ve KOAH'ın da pnömoni olma ihtimalini artırmasına bağladık.

Skorlama sistemlerinin mortalite belirleme etkilerine bakılınca; Shimoyama ve arkadaşlarının “NLO ve TLO, gastrointestinal perforasyonlu hastaların mortalitesini öngörmede diğer inflamasyona dayalı prognostik skordardan daha üstündür” hipotezli çalışması 2017 yılında yayınlanmıştır. Çalışmada NLO ve TLO'nun mortaliteyi belirlemesi SOFA karşısında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (4). Kumar ve ark. NLO ve TLO'nun; wang ve ark'nın çalışmasında da NLO ve APACHE II'nin mortalite karşısında istatistiksel anlamı olduğu belirtilmiştir ($p<0.05$) (64,73). Yıldız ve arkadaşlarının yayınladığı geriatrik kritik hastalarda beslenme durumunun ve tam kan sayımı parametrelerinin klinik sonuçlara etkisi çalışmasında ise 243 hasta incelenmiş; mortaliteyi belirlemede APACHE II istatistiksel olarak anlamlı bulunurken TLO anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (74). Çalışmamızda ise NLO, TLO, APACHE II ve SOFA'nun mortaliteyi belirleme üzerine etkisi istatistiksel olarak

anlamli bulundu ($p < 0.001$). Çalışmamızda tüm parametrelerin istatistiksel olarak anlamli bulunmasının Pnömoni tanısı gibi spesifik bir tanı ile yatan hastalarla yapılması nedeni ile olduğu kanısına vardık.

Yapılan çalışmalarda bakılan hemogram parametreleri değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda olduğu gibi mortalite karşısında nötrofil ve lenfosit sayısı istatistiksel olarak anlamli bulunurken trombosit sayısı anlamli bulunmamıştır (74,75).

Bazı çalışmalardaki risk oranlarına (hazard ratio, cox regresyon analizi) bakıldığında; demografik verilerin risk oranlarında bir değişiklik olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$). Kumar ve arkadaşlarının çalışmasında TLO her 1 birim artışında mortalitede %15 artış olduğu ve Akıllı ve arkadaşlarının çalışmasında ise risk oranlarına bakıldığında NLO'nun APACHE II'den daha istatistiksel olarak daha yüksek orana sahip olduğu belirlenmiştir ($p < 0.001$) (5,9). Bizim alışmamızda ise cinsiyet haricinde bu çalışmalara benzer bir şekilde demografik verilerde bir istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$) ve NLO APACHE II'den istatistiksel olarak daha yüksek risk oranına sahipti yani NLO'nun her 1 birimlik artış ölüm riskini %5 artırmaktaydı ($p < 0.001$). Wang ve arkadaşları ise NLO > 14 ise her bir birimlik artışta mortaliteyi %53 oranında artırmış olduğunu bulmuşlardır (73). Shimoyama ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim çalışmamızdaki gibi SOFA'daki risk oranı NLO'dan daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamli bulunmuştur ($p < 0.05$) (4). Ayrıca bizim alışmamızda SOFA'nın ise her 1 birimlik artışta ölüm riskini %13 oranında artırdığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). Biz bu durumun SOFA'nın sayısal değerinin 0-20 arasında dar bir aralıktaki oluşundan ancak NLO'da ise sayısal değerin herhangi bir üst sınırının olmamasından kaynaklandığı kanısına vardık.

Kullandığımız prognostik belirteçlerin mortaliteyi belirlemedeki glerine bakıldığında (ROC eğrisi, AUC) Bizim alışmamızda NLO en güçlü test olarak bulunurken Shimoyama ve arkadaşlarının çalışmasında SOFA'nın en güçlü test olarak bulunduğu görülmektedir (4). Yine Kumar ve arkadaşlarının 181 hasta üzerinde yaptığı çalışmasında TLO'nun gücünün ROC analizine göre bizim çalışmamızla oldukça benzer olduğunu düşünmekteyiz (Kumar ve ark.'da: AUC:0.695 ve cut-off: 235, bizim alışmamızda: AUC: 0.718 ve cut-off: 227) (64). Xiong ve arkadaşlarının rutin kan testinin KOAH hastalığında prognozu belirleyip belirleyemeyeceği ile ilgili

368 hastanın dahil edildiği çalışmada ise NLO'nun mortaliteyi belirleme gücünün bizim çalışmamızdan daha yüksek bir değer olduğu görülmüştür (75). Bunun çalışmamızdaki örneklem büyüklüğünün daha az olmasından kaynaklığı kanısına vardık. Naqvi ve arkadaşlarının yaptığı APACHE II ve SOFA'nın incelendiği 98 hastanın dahil edildiği çalışmada APACHE II ve SOFA'nın AUC değeri bizim çalışmamızdan daha yüksek bulunmuştur (76). Biz bunu bizim çalışmamızda sadece pnömoni hastalarını değerlendirmemizin ve Naqvi ve arkadaşlarının çalışmasında ise tüm yoğun bakım hastalarını değerlendirmelerinin neden olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmalardaki sensitivite ve spesifite oranlarına bakıldığında NLO cut off değerlerine göre sensitivite spesifite oranlarının; Shimayoma ve arkadaşlarının çalışmasında cut – off değeri 13.28 sensitivitesi %62.5 spesifitesi %66.7, Xiang ve arkadaşlarının çalışmasında sensitivitesi %85.8 spesifitesi ise %89.7 bulunmuş. Kaushik ve arkadaşlarının çalışmasında NLO'ya 1. ve 5. günde bakılmış; 1. Günde bakılan NLO'nun istatistiksel olarak anlamı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). ROC analizinde ise eğri altında kalan alanın 5. günde bakılan NLO'da daha fazla olduğu ve sensitivite ve spesitivitelerinin daha yüksek olduğu paylaşılmıştır. Biz çalışmamızda ise NLO'da cut – off değerini 11.3 sensitivitesini 81.3 ve spesifitesini ise 77.1 olarak belirledik. Bu belirlediğimiz değerlerin diğer çalışmalar ile benzer olduğunu gördük (4,9,75).

TLO'da da yine aynı durum geçerliydi. Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cut off değeri 235 olan TLO'nun sensitivitesinin %63 ve spesifitesinin %74 olduğu anlaşılmıştır. TLO'nun ≥ 235 olmasının klinisyenlere prognostik rehberlik sağlayabilen 90 günlük mortalite ile anlamlı derecede ilişkili olduğu belirtilmiştir (9). Japonya'da yapılan başka bir çalışmada ise 590,44 olan TLO'nun ise sensitivitesi %62.5 spesifitesi %66.7 belirlenmiştir (4). Bizim çalışmamızda ise TLO'nun cut – off değerini 227 ve buna göre sensitivitesini %67.2 spesifitesini %62.5 olarak belirledik. TLO'nun sensitivite ve spesifitesinin NLO ve APACHE II'ye göre daha düşük olmasını trombositin tek başına bakıldığında mortalite için istatistiksel olarak anlamlı olmamasının neden olduğu kanısına vardık.

Bazı çalışmalarda yapılan korelasyon analizlerinde; Akıllı ve arkadaşlarının çalışmasında NLO ile APACHE II, SOFA ve GKS arasında korelasyon bulunmamıştır

($p>0.05$) (5). 2017 yılında Velisaris ve arkadaşlarının yapmış olduğu NLO ve başvuru sırasındaki sepsis şiddeti skorum sistemleri arasındaki çalışmada ortalama yaşı 68.4 olan toplam 50 hastanın verileri incelenmiştir. NLO'nun SOFA ve APACHE II ile pozitif korele olduğu; WBC'nin ise SOFA ve APACHE II ile zayıf pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (8). Çalışmamızda ise WBC ile NLO ve APACHE II arasında zayıf pozitif korelasyon, NLO ile APACHE II ve SOFA arasında zayıf pozitif korelasyon, APACHE II ile SOFA arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır. GKS ile ise APACHE II ve GKS ile SOFA arasında negatif korelasyon olduğu tespit edildi. Bunun GKS'nin APACHE II ve SOFA içerisinde yer alması sebebi ile olduğu düşünölmüştür.



6.SONUÇ

Yoğun bakım hastalarında mortaliteyi ve hastalığın ciddiyetini belirlemek için birçok parametre kullanılmıştır. Bunlar arasında yer alan hemogram parametreleri önemlidir. Bu parametrelerden yola çıkarak:

-NLO ve TLO'nun APACHE II ve SOFA'ya göre mortalite belirleyicisi olarak; basit, ucuz, hızlı ve bağımsız bir gösterge olduğu sonucuna vardık.

-NLO'nun 11.3, TLO'nun 227, SOFA'nın 5.5 ve APACHE II'nin 29.8'lik belirlenen cut-off değerlerine göre pnömoni tanılı hastalardaki mortaliteyi öngörebildiklerini de gözlemledik. Bu değerlerin birlikte kullanılması, mortaliteyi daha kesin bir şekilde tahmin edebilir. Fakat bunun belirlenebilmesi için prospektif, daha büyük ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

-Hekimler her zaman pnömoninin ve neden olduğu sepsisin klinik varlığının karmaşıklığını akılda tutmalı ve hiçbir skorlama sisteminin septik hastanın değerlendirilmesinde ihtiyaç duyulan sistematik yaklaşımın yerini tutmadığını unutmamalıdır.

Kısıtlamalar:

1. Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olarak planlanmıştır, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.

2. Çalışmamızda hastaların boy ve kilo değerlerine ulaşamadığımız için baktığımız parametrelerin bunlardan etkilenip etkilenmediğini bilememekteyiz.

7.ÖZET

Yoğun bakım ünitesine pnomoni tanısı ile yatan hastalar genellikle yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Yoğun bakım ünitesine yatış esnasında ölçülen NLO ve PLO'nin diğer prognostik skorlarla karşılaştırıldığında pnomoni tanılı hastalarda hastane içi mortaliteyi daha iyi tahmin edebileceğini varsaydık. Bu hipotezi test etmek için pnomoni tanılı hastalarda çeşitli prognostik skorların değerlerini karşılaştırmayı amaçladık.

Ocak 2015 ile Ocak 2018 arasında yoğun bakım ünitesine kabul edilen ve çalışmamıza dahil olma kriterlerini sağlayan toplam 112 hastanın hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler kaydedildi; NLO, TLO, APACHE II ve SOFA skorları kayıtlardan hesaplandı.

İncelenen 112 hastanın 70'i erkekti. Bakılan risk analizinde erkek cinsiyetin 2.7 kat daha fazla mortalite riskine sahip olduğu anlaşıldı. NLO, TLO, APACHE II ve SOFA'nın mortaliteyi belirlemede istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Risk oranlarına bakıldığında her 1 birim NLO'nun %5, SOFA'nın ise %13 mortalite riskini artırdığı belirlendi ($p<0.05$). Yapılan ROC analizinde ise NLO en güçlü, en spesifik ve sensitif test olarak bulundu. Cut-off değerleri; NLO'nun 11.3, APACHE II'nin 29.8, TLO'nun 227 ve SOFA'nın ise 5.5 olarak belirlendi.

Sonuç olarak; NLO ve TLO'nun mortalite belirleyicisi, basit, ucuz, hızlı ve bağımsız bir gösterge olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Pnömoni, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, mortalite, prognoz.

8.SUMMARY

Inpatients with a diagnosis of pneumonia in the intensive care unit usually have a high morbidity and mortality rate. We assumed that; when NLR and PLR measured at intensive care unit admission are compared with other prognostic scores, that may estimate in hospital mortality better in patients diagnosed pneumonia. To test this hypothesis, we aimed to compare the values of various prognostic scores in patients diagnosed pneumonia.

Hospital records of 112 patients admitted to the intensive care unit between January 2015 and January 2018 and meeting the criteria of inclusion in our study were retrospectively reviewed. Demographic data were recorded; NLR, TLO, APACHE II and SOFA scores were calculated from the records.

Of the 112 patients examined, 70 were male. By the risk analysis, it is understood that, male gender has 2.7 times higher mortality risk. NLR, TLO, APACHE II and SOFA were detected statistically significant in determining mortality ($p < 0.001$). When the risk ratios were examined, it was determined that 1 unit NLR increased 5% and SOFA increased the risk of 13% mortality ($p < 0.05$). In the ROC analysis, NLR was found to be the strongest, most specific and sensitive test. Cut-off values; 11.3 of the NLR, 29.8 of the APACHE II, 227 of the TLO and 5.5 of the SOFA were determined.

As a result; We believe that NLR and TLO are the predictors of mortality, simple, inexpensive, fast and independent.

Keywords: Pneumonia, neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, mortality, prognosis.

9. KAYNAKLAR

1. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981 Aug;9(8):591–7.
2. Maccariello ER, Valente C, Nogueira L, Ismael M, Valença RVR, Machado JES, et al. Performance of six prognostic scores in critically ILL patients receiving renal replacement therapy. *Rev Bras Ter intensiva*. 2008 Jun;20(2):115–23.
3. Pettilä V, Pettilä M, Sarna S, Voutilainen P, Takkunen O. Comparison of multiple organ dysfunction scores in the prediction of hospital mortality in the critically ill. *Crit Care Med*. 2002 Aug;30(8):1705–11.
4. Shimoyama Y, Umegaki O, Agui T, Kadono N, Minami T. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are superior to other inflammation-based prognostic scores in predicting the mortality of patients with gastrointestinal perforation. *JA Clin reports*. 2017;3(1):49.
5. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydın YK, Koylu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med*. 2014 Dec;32(12):1476–80.
6. Kayrak M, Erdoğan Hİ, Solak Y, Akıllı H, Gül EE, Yıldırım O, et al. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Pulmonary Embolism: A Restrospective Study. *Hear Lung Circ*. 2014 Jan;23(1):56–62.
7. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, Raja-Surya V, Farah B, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse outcomes of Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 2011 Aug;11(4):445–52.
8. Velissaris D, Pantzaris N-D, Bountouris P, Gogos C. Correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity scores in septic patients upon hospital admission. A series of 50 patients. *Rom J Intern Med*. 2018 Sep 1;56(3):153–7.

9. Kumar P, Law S, Sriram KB. Evaluation of platelet lymphocyte ratio and 90-day mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis.* 2017 Jun;9(6):1509–16.
10. Rajagopal P, Ramamoorthy S, Grace Jeslin A. Utility of haemogram parameters in mortality risk prediction of critically ill patients. *J Evol Med Dent Sci.* 2018 Feb 19;7(08):1024–9.
11. Mandell L, Wunderick R, Anzueto A. IDSA/ATS Consensus Guidelines on CAP in Adults. *Clin Infect Dis.* 2004;44:27–72.
12. Metha RM, Niederman MS. Acute Infectious Pneumonia. In: Irwin RS, Rippe J, editors. *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine.* 6th ed. Wolter Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 822–47.
13. Sintes H, Sibila O, Waterer GW, Chalmers JD. Severity assessment tools in CAP. In: *Community-Acquired Pneumonia.* European Respiratory Society; 2014. p. 88–104.
14. Özhan MH. Pnömoni: Giriş ve Sınıflama. In: Özhan MH, Şen N, editors. *TÜSAD;* 2016. p. 7–9.
15. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun 14;163(7):1730–54.
16. Almirall J, Boló Àbar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study.
17. Gau J-T, Acharya U, Khan S, Heh V, Mody L, Kao T-C. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. Vol. 10, *BMC Geriatrics.* 2010.
18. Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep.* 2009 Apr 17;57(14):1–134.

19. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: Results of a one-year study. *J Infect.* 2013 Jul;67(1):11–8.
20. Gleckman R, Hibert D. Afebrile Bacteremia: A Phenomenon in Geriatric Patients. *JAMA.* 1982 Sep 24;248(12):1478.
21. Çağatay T. Toplum Kökenli Pnomoniler. In: Özhan MH, Şen N, editors. Pnomoni. TÜSAD; 2016. p. 63–81.
22. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Douglas Campbell G, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. 2007;9(44):S27–72.
23. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi.* 2009.
24. Rello J, Bodi M, Mariscal D, Navarro M, Diaz E, Gallego M, et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest.* 2003 Jan;123(1):174–80.
25. Waterer GW, Rello J, Wunderink RG. Management of Community-acquired Pneumonia in Adults: Concise Clinical Review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jan 15;183(2):157–64.
26. Lim WS, Van Der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58:377–82.
27. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Feb 15;171(4):388–416.
28. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in

- medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med.* 1999 May;27(5):887–92.
29. Pasquale MDi, Aliberti S, Mantero M, Bianchini S, Blasi F. Molecular Sciences Non-Intensive Care Unit Acquired Pneumonia: A New Clinical Entity? *Int J Mol Sci.* 2016;17:287.
 30. Zhang Z, Duan J. Nosocomial pneumonia in non-invasive ventilation patients: incidence, characteristics, and outcomes. *J Hosp Infect.* 2015 Oct 1;91(2):153–7.
 31. Flanders SA, Collard HR, Saint S. Nosocomial pneumonia: State of the science. *Am J Infect Control.* 2006 Mar;34(2):84–93.
 32. Morehead RS, Pinto SJ. Ventilator-associated pneumonia. *Arch Intern Med.* 2000 Jul 10;160(13):1926–36.
 33. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens J-P, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of Ventilator-associated Pneumonia by Bacteriologic Analysis of Bronchoscopic and Nonbronchoscopic “Blind” Bronchoalveolar Lavage Fluid. *Am Rev Respir Dis.* 1991 May;143(5_pt_1):1121–9.
 34. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016 Sep 1;63(5):e61–111.
 35. Karabiyik L. Yoğun Bakımda Skorslama Sistemleri. Vol. 9, Yoğun Bakım Dergisi. 2010.
 36. Lee H, Lim CW, Hong HP, Ju JW, Jeon YT, Hwang JW, et al. Discharge APACHE II score, hospital mortality and ICU readmission Efficacy of the APACHE II score at ICU discharge in predicting post-ICU mortality and ICU readmission in critically ill surgical patients. Vol. 43, *Anaesth Intensive Care.* 2015.

37. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med*. 1996 Jan;24(1):64–73.
38. Teasdale G, Jennett B. Assesment Of Coma and Impaired Consciousness. *Lancet*. 1974 Jul 13;304(7872):81–4.
39. Teres D, Brown RB, Lemeshow S. Predicting mortality of intensive care unit patients. The importance of coma. *Crit Care Med*. 1982 Feb;10(2):86–95.
40. Lemeshow S, Teres D, Avrunin JS, Gage RW. Refining intensive care unit outcome prediction by using changing probabilities of mortality. *Crit Care Med*. 1988 May;16(5):470–7.
41. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA*. 1993 Nov 24;270(20):2478–86.
42. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med*. 1984 Nov;12(11):975–7.
43. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 270(24):2957–63.
44. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31:1345–55.
45. Marshall JC, Cook DJ, Christou N V, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995 Oct;23(10):1638–52.
46. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in

- the intensive care unit. ICU Scoring Group. JAMA. 1996 Sep 11;276(10):802–10.
47. Zimmerman JE, Knaus WA. Outcome prediction in adult intensive care. Textbook Crit Care, 2nd ed, Philadelphia WB Saunders. 1989;1447–65.
 48. Wagner DP, Knaus WA, Draper EA. Statistical validation of a severity of illness measure. Am J Public Health. 1983 Aug 7;73(8):878–84.
 49. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III Prognostic System: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest. 1991 Dec 1;100(6):1619–36.
 50. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985 Oct;13(10):818–29.
 51. Chang RWS, Jacobs S, Lee B. Predicting outcome among intensive care unit patients using computerised trend analysis of daily Apache II scores corrected for organ system failure. Intensive Care Med. 1988 Aug;14(5):558–66.
 52. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. Crit Care Med. 2006 May;34(5):1297–310.
 53. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Vol. 22, Intensive Care Med. Springer-Verlag; 1996.
 54. Litman GW, Cannon JP, Dishaw LJ. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. Nat Rev Immunol. 2005 Nov;5(11):866–79.
 55. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102(1):5–14.
 56. Pantzaris N-D, Platanaki C. Neutrophil-to-lymphocyte ratio relation to sepsis severity scores and inflammatory biomarkers in patients with

- community-acquired pneumonia: A case series. *J Transl Internal Medicine*. 2018;6(1):43–6.
57. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med*. 2017 Feb;35(2):234–9.
 58. Coller BS. Historical perspective and future directions in platelet research. *J Thromb Haemost*. 2011 Jul;9 Suppl 1(Suppl 1):374–95.
 59. Lassila R. Platelet Function Tests in Bleeding Disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Feb 17;42(03):185–90.
 60. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev*. 2015 May;29(3):153–62.
 61. von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as Immune Cells. *Circ Res*. 2007 Jan 5;100(1):27–40.
 62. Flad H-D, Brandt E. Platelet-derived chemokines: pathophysiology and therapeutic aspects. *Cell Mol Life Sci*. 2010 Jul 7;67(14):2363–86.
 63. Van Der Lelie J, Kr A, Borne VD. Increased mean platelet volume in septicaemia. Vol. 36, *J Clin Pathol*. 1983.
 64. Kumar P, Law S, Sriram KB. Evaluation of platelet lymphocyte ratio and 90-day mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*. 2017 Jun;9(6):1509–16.
 65. de Jager CPC, Wever PC, Gemen EFA, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, et al. The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia. Eberl M, editor. *PLoS One*. 2012 Oct 1;7(10):e46561.
 66. Christ-Crain M, Muller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J*. 2007 Sep 1;30(3):556–73.

67. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2007 Dec 2;7(1):10.
68. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2010 Nov;38(11):2229–41.
69. Wyllie DH, Bowler ICJW, Peto TEA. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol.* 2004 Sep 1;57(9):950–5.
70. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care.* 2010;14(5):R192.
71. Zheng C-F, Liu W-Y, Zeng F-F, Zheng M-H, Shi H-Y, Zhou Y, et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratios among critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2017 Dec 8;21(1):238.
72. Kaushik R, Gupta M, Sharma M, Jash D, Jain N, Sinha N, et al. Diagnostic and Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Early and Late Phase of Sepsis. *Indian J Crit Care Med.* 2018 Sep;22(9):660–3.
73. Wang Y, Ju M, Chen C, Yang D, Hou D, Tang X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study. *J Thorac Dis.* 2018 Jan;10(1):273–82.
74. Yildiz A, Yigit A, Benli AR. The Impact of Nutritional Status and Complete Blood Count Parameters on Clinical Outcome in Geriatric Critically Ill Patients. *J Clin Med Res.* 2018 Jul;10(7):588–92.
75. Xiong W, Xu M, Zhao Y, Wu X, Pudasaini B, Liu J-M. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*

2017;12:615–25.

76. Naqvi IH, Mahmood K, Ziaullah S, Kashif SM, Sharif A. Better prognostic marker in ICU - APACHE II, SOFA or SAP II! *Pakistan J Med Sci.* 2016;32(5):1146–51.



EKLER

1. Etik kurul onay yazısı.



T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Karar Formu

(İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR)

Sayın Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA

Karar No: 192
Tarih : 23.05.2018

KARAR

Yoğun Bakımda Pnömoni Tanılı Hastalarda Nötrofil-Lenfosit Oranının, Trombosit-Lenfosit Oranının ve Prognostik Belirteçlerin Mortaliteyi Belirleme Etkileri adlı araştırma başvuru dosyanız kurulumuzda gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. İnceleme sonucunda çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi rica ederim.

(T. Katılmadı)
Doç. Dr. Orhan GÖKALP
Başkan

Doç. Dr. Serdar BAYATA
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Yasemin TOKEM
Üye

Prof. Dr. Belde Kasap DEMİR
Üye

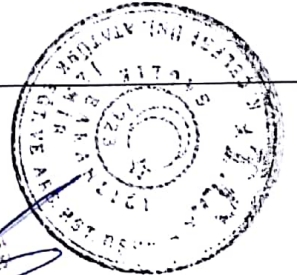
(T. Katılmadı)
Doç. Dr. Özgür TOSUN
Üye

Doç. Dr. Aslı BAYSAL
Üye

Üzm. Dr. Ayşenur ATAY
Üye

Dr. Mehmet ERTAN
Üye

Uzm. Dr. Doğu Barış KILIÇÇIOĞLU
Raporier Üye



ASLİ GİRİŞİM

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
STATÜK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ADLI KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Doç. Dr. D. Barış KILIÇÇIOĞLU
Görs. No: 192/2018 Tarih: 23.05.2018