T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

PNÖMONİ SEBEBİYLE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATIRILAN HASTALARDA SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ İLE MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Yusuf DAĞCI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Özgür ÖZMEN

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Yusuf DAĞCI

Anabilim Dalı : Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç.Dr. Özgür ÖZMEN – 28.04.2022

Sınav tarihi: 22/10/2025

Tezin Konusu ve Başlığı : Pnömoni Sebebiyle Yoğun Bakım Ünitesine Yatırılan Hastalarda Sistemik İmmün-Enflemasyon İndeksi ile Mortalite Arasındaki İlişki

Belirlenme Tarihi :11.04.2023

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar (x) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Hazır tez sunulmuştur.

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr. Canan ATALAY	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Özgür ÖZMEN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Erkan Cem ÇELİK	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi	

ONAY

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr.Yusuf DAĞCI'ya ait **"Reanimasyon yoğun bakım ünitesinde yatırılan hastalarda sistemik immün-inflamasyon indeksi ile mortalite arasındaki ilişki"** isimli bilimsel tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 12.04.2023 tarihinde 2 nolu toplantı ve 12 nolu kararı ile kabulüne ve tez yöneticiliğini, Doç.Dr. Özgür ÖZMEN'in; yapma kararı onaylanmıştır.

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr.Yusuf DAĞCI'ya ait **"Reanimasyon yoğun bakım ünitesinde yatırılan hastalarda sistemik immün-inflamasyon indeksi ile mortalite arasındaki ilişki"** adlı bilimsel tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 01.06.2023 tarihi, 4 nolu toplantı kararı ile onaylanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **5**
2.1. PNÖMONİ 5
2.1.1. PNÖMONİ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ 5
2.1.2. PNÖMONİ PATOFİZYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ 6
2.1.3. PNÖMONİ ETİYOLOJİSİ 7
2.1.4. PNÖMONİ MİKROBİYOLOJİSİ 8
2.1.5. BAKTERİYEL PNÖMONİLER 9
2.1.6. PNÖMONİ KLİNİK BULGULAR VE SKORLAMALAR 10
2.1.7. PNÖMONİLERİN TEDAVİSİ 12
2.2. KOAH TANI SINIFLAMA VE TEDAVİSİ 12
2.3. PNÖMONİ KOAH BİRLİKTELİĞİ 14
2.4. SII (Sistemik İnflamatuar İndeks) 15
2.5. APACHE SKORU 17
2.6. SAPS SKORU 18
2.7. C-REAKTİF PROTEİN 19
2.8. PROKALSİTONİN 20
2.9. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO) 22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **24**
3.1. Araştırmanın Modeli 24
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi 24
3.3. Veri Toplama Araçları 25

3.4. İstatistiksel İşlemler 26
4. BULGULAR **27**
5. TARTIŞMA **33**
6. SONUÇ **38**
7. KAYNAKLAR **40**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri 27
Tablo 4.2. Taburcu ve Eksitus Gruplarında SII Değerlerinin Karşılaştırılması 28
Tablo 4.3. Hastaların Komorbidite ve Kültür Sonuçları 28
Tablo 4.4. KOAH Durumuna Göre SII ve Mortalite İlişkisi 29
Tablo 4.5. Mikrobiyolojik Tanı Sonuçları ve Mortalite İlişkisi 30
Tablo 4.6. Kültür Pozitifliği Durumuna Göre SII Değerlerinin Karşılaştırılması 30
Tablo 4.7. SII ve Diğer Prognostik Belirteçlerin Mortaliteyi Öngörme Performansı 31

KISALTMALAR DİZİNİ

5HT	5-hidroksitriptofan
AIDS	Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu
APACHE-2	Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
ARB	Aside Dirençli Basil
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
AUC	Eğri Altındaki Alan
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
CDC	Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
CI	Güven Aralığı
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı 2019
CPAP	Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
CRP	C-Reaktif Protein
CURB-65	Konfüzyon, Üre, Solunum Hızı, Kan Basıncı, Yaş ≥65
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EU	Avrupa Birliği
FDA	ABD Gıda ve İlaç Dairesi
FEV_1	1 Saniyede Zorlu Ekspiratuar Volüm
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GABA	Gama-Aminobütirik Asit
GKS	Glasgow Koma Skoru
GLASS	Küresel Antimikrobiyal Direnç ve Kullanım Gözetim Sistemi
GOLD	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Küresel Girişim
HKP	Hastane Kökenli Pnömoni
hMPV	İnsan Metapnömovirüsü
ICU	Yoğun Bakım Ünitesi
IFN-γ	İnterferon-gama
IgA	İmmünoglobulin A
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
İKS	İnhale Kortikosteroidler
IQR	Çeyrekler Arası Aralık
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA	Uzun Etkili Beta-2 Agonistler
LAMA	Uzun Etkili Muskarinik Antagonistler
MAC	Mycobacterium avium kompleksi
MRSA	Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus
NE	Norepinefrin
NLO	Nötrofil-Lenfosit Oranı
NTM	Nontüberküloz Mikobakteriler
OR	Odds Oranı
PaO_2	Arteriyel Oksijen Parsiyel Basıncı
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	Prokalsitonin

PLO	Platelet-Lenfosit Oranı
PSI	Pnömoni Şiddet İndeksi
PVL	Panton-Valentine Lökosidin
ROC	Alıcı İşletim Karakteristiği
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RSV	Respiratuar Sinsityal Virüs
SABA	Kısa Etkili Beta-2 Agonistler
SAMA	Kısa Etkili Muskarinik Antagonistler
SAPS-2	Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru
SARS-CoV-2	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2
SBİP	Sağlık Bakımı İlişkili Pnömoni
SII	Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi
SMART-COP	Sistolik kan basıncı, Çok loblu akciğer grafisi tutulumu, Albümin düzeyi, Solunum hızı, Taşikardi, Konfüzyon, Oksijenizasyon, arteriyel pH
SOFA	Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
TK-MRSA	Toplum Kökenli Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus
TKP	Toplum Kökenli Pnömoni
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü-alfa
VİP	Ventilatör İlişkili Pnömoni
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde katkılarını esirgemeyen Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Canan Atalay'a; asistanlık eğitim sürecindeki emekleri ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında verdiği destek için hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Özgür Özmen'e; eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Hüsnü Kürşad, Prof. Dr. Nazım Doğan, Prof. Dr. Ayşenur Dostbil, Prof. Dr. Elif Oral Ahıskalıoğlu, Prof. Dr. Mehmet Aksoy, Prof. Dr. Ali Ahıskalıoğlu, Doç. Dr. Erkan Cem Çelik, Doç. Dr. İrem Ateş, Doç. Dr. Muhammed Enes Aydın, Doç. Dr. Murat Yayık'a ve istatistiksel çalışmalarımızda sağladığı destek için Dr. Öğr. Üyesi Kamber Kaşali'ye teşekkürlerimi borç bilirim;

Birikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma,

Tüm öğrenim hayatım boyunca sevgi ve fedakârlıklarıyla yanımda olan eşim Yıldız Dağcı'ya ve biricik çocuklarım Semih ile Kerem'e,

Beni bugünlere getiren, özveri ve sabırlarıyla her zaman yanımda olan sevgili annem ve babama; manevi desteğini esirgemeyen kardeşlerim ve dayım Mehmet Meral'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yusuf DAĞCI

ÖZET

Pnömoni Sebebiyle Yoğun Bakım Ünitesine Yatırılan Hastalarda Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi İle Mortalite Arasındaki İlişki

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım ünitesinde pnömoni tanısı ile yatırılan hastalarda Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksinin (SII) mortalite ile ilişkisini araştırmak ve bu indeksin diğer prognostik belirteçlerle karşılaştırmalı performansını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesini Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesine Haziran 2023 ve Ocak 2024 tarihleri arasında pnömoni tanısıyla yatırılan 18 yaş üzeri 70 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların 1., 3., 7. ve 14. günlerde SII, Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO), Platelet-Lenfosit Oranı (PLO), APACHE-II, SAPS-II skorları, C-Reaktif Protein (CRP) ve prokalsitonin değerleri kaydedildi. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, klinik parametreleri ve mikrobiyolojik tanı sonuçları kaydedildi

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 70 hastanın 31'i (%44,3) eksitus oldu. SII değerleri tüm zaman noktalarında taburcu ve eksitus grupları arasında anlamlı fark göstermedi ($p>0,05$). Benzer şekilde NLO ve PLO da mortaliteyi öngörmede yetersiz kaldı. Buna karşılık, APACHE-II skoru 7 ve 14. günlerde, SAPS-II skoru 3, 7 ve 14. günlerde mortaliteyi anlamlı şekilde gösterdi ($p<0,05$). On dördüncü gün CRP değeri de mortalite öngörüsünde anlamlı bulundu ($p<0,05$). KOAH varlığı ve Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlar mortalite için anlamlı risk faktörleri olarak belirlendi ($p<0,05$).

Sonuç: SII, yoğun bakımda pnömoni hastalarında mortaliteyi öngörmede tek başına yeterli bir belirteç değildir. APACHE-II ve SAPS-II gibi kapsamlı skorlama sistemleri, mortalite öngörüsünde güçlü ve güvenilir araçlar olarak öne çıkmaktadır. Klinik pratikte, bu geleneksel skorlama sistemlerinin kullanılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik immün-inflamasyon indeksi, pnömoni, mortalite, yoğun bakım, APACHE-II, SAPS-II

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX AND MORTALITY IN PATIENTS ADMITTED TO THE INTENSIVE CARE UNIT DUE TO PNEUMONIA

Objective: This study aimed to investigate the association between the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and mortality in patients admitted to the intensive care unit (ICU) with pneumonia and to evaluate the comparative prognostic performance of this index against other established biomarkers.

Materials and Methods: After local ethics committee approval, we conducted a prospective cohort study at the Anesthesiology and Reanimation Intensive Care Unit of Atatürk University Faculty of Medicine Research Hospital. Seventy patients aged ≥18 years admitted with pneumonia between Jun 2023 and January 2024 were enrolled. Serial measurements of SII, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE-II), Simplified Acute Physiology Score II (SAPS-II), C-reactive protein (CRP), and procalcitonin were obtained on days 1, 3, 7, and 14. Demographic characteristics, comorbidities, clinical parameters, and microbiological diagnostic results were systematically recorded.

Results: Among the 70 patients enrolled, 31 (44.3%) experienced in-hospital mortality. SII values demonstrated no statistically significant differences between survivors and non-survivors at any time point evaluated ($p>0.05$). Similarly, NLR and PLR failed to exhibit significant discriminatory capacity for mortality prediction. Conversely, APACHE-II scores on days 7 and 14 and SAPS-II scores on days 3, 7, and 14 demonstrated significant prognostic value for mortality prediction ($p<0.05$). Additionally, day 14 CRP levels were significantly associated with mortality outcomes

($p<0.05$). The presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and Gram-negative bacterial infections were identified as independent risk factors for mortality ($p<0.05$).

Conclusion: SII, as a standalone biomarker, demonstrates insufficient discriminatory power for mortality prediction in ICU patients with pneumonia. In contrast, comprehensive clinical scoring systems including APACHE-II and SAPS-II exhibit robust and reliable prognostic performance. These traditional multi-parametric scoring systems remain the recommended tools for mortality risk stratification in clinical practice.

Keywords: Systemic immune-inflammation index, pneumonia, mortality, intensive care unit, APACHE-II, SAPS-II

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pnömoni, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) en sık karşılaşılan enfeksiyöz hastalıklardan biridir ve önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Güncel epidemiyolojik veriler, YBÜ'ye kabul edilen hastaların yaklaşık %15-20'sinin pnömoni tanısı aldığını ve bu hastaların mortalite oranlarının %20-50 arasında değişebildiğini göstermektedir(1, 2) . Özellikle mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda gelişen ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), YBÜ'deki kalış süresini uzatmakta ve sağlık bakım maliyetlerini önemli ölçüde artırmaktadır(3). COVID-19 pandemisi sonrası dönemde, pnömoniye bağlı YBÜ yatışlarında artış gözlenmiş ve bu durum erken tanı ve prognoz tahmininin önemini bir kez daha vurgulamıştır(4).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) zemininde gelişen pnömoni, klinik seyir ve prognoz açısından özel bir öneme sahiptir. KOAH, dünya genelinde üçüncü önde gelen ölüm nedeni olup, bu hastalarda gelişen pnömoni vakalarında mortalite oranları belirgin şekilde artmaktadır(5). Türkiye'de yapılan güncel çalışmalarda, KOAH alevlenmesi nedeniyle YBÜ'ye yatırılan hastaların yaklaşık %40-45'inde pnömoni komplikasyonu geliştiği ve bu durumun mortaliteyi %25-30 oranında artırdığı bildirilmiştir(6). KOAH'lı hastalarda kronik inflamasyon, mukosiliyer klirenste bozulma, akciğer savunma mekanizmalarının zayıflaması ve sıklıkla kullanılan inhale kortikosteroidler, bu popülasyonu pnömoniye daha yatkın hale getirmektedir(7, 8).

KOAH ve pnömoni arasındaki patogenetik ilişki, inflamatuvar süreçlerin karmaşık etkileşimlerine dayanmaktadır. KOAH'ta mevcut olan kronik düşük dereceli inflamasyon, akut bakteriyel enfeksiyonlar karşısında immün yanıtı değiştirebilmekte ve bu durum atipik klinik prezentasyonlara, tanısal gecikmelere ve tedavi yanıtında farklılıklara yol açabilmektedir(9, 10). Nötrofil infiltrasyonu, oksidatif stres ve sitokin salınımı gibi faktörler hem KOAH hem de pnömoni patogenezinde ortak rol oynamakta, bu da sistemik inflamatuvar yanıtın ölçümünü prognostik açıdan değerli kılmaktadır(11).

Yoğun bakım hastalarında prognoz tahmini, tedavi stratejilerinin belirlenmesi, kaynak tahsisi ve aile bilgilendirmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu amaçla, çeşitli prognostik biyobelirteçler ve skorlama sistemleri geliştirilmiştir(12). İdeal bir prognostik

belirteç; kolay elde edilebilir, düşük maliyetli, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, tekrarlanabilir ve klinik sonuçları öngörmede güvenilir olmalıdır(13). Son yıllarda, sistemik inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesine dayanan çeşitli biyobelirteçler, YBÜ hastalarında prognostik değerleri açısından yoğun şekilde araştırılmaktadır(14).

Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO) ve Platelet-Lenfosit Oranı (PLO), inflamatuvar yanıtın basit ve maliyet-etkin göstergeleri olarak çeşitli klinik durumlarda prognostik değere sahiptir(15, 16). Yakın zamanda tanımlanmış olan Sistemik İnflamatuvar İndeks (SII), trombosit sayısı × nötrofil sayısı / lenfosit sayısı formülü ile hesaplanmakta ve hem hücresel immüniteyi hem de inflamatuvar durumu yansıtmaktadır(17). SII, ilk olarak onkoloji alanında çalışılmış olup, çeşitli kanser türlerinde prognostik değeri gösterilmiştir(18). Son yıllarda, sepsis, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), COVID-19 ve diğer kritik hastalıklarda da SII'nin prognostik rolü araştırılmıştır(19).

SII'nin diğer inflamatuvar indekslere göre potansiyel avantajı, üç farklı hematolojik parametreyi (nötrofil, lenfosit ve trombosit) tek bir indekste birleştirmesidir. Nötrofiller, akut inflamatuvar yanıtın ve doku hasarının göstergesi iken, lenfositopeni immün disfonksiyonu yansıtmakta, trombositler ise hem inflamatuvar süreçlerde hem de koagülasyon kaskadında rol oynamaktadır(20). SII'nin kritik hastalardaki prognostik değerinin NLO ve PLO'dan daha üstün olabileceği gösterilmiştir(21).

Yoğun bakım hastalarında prognostik değerlendirme için kullanılan skorlama sistemleri arasında, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) ve Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (SAPS) en yaygın kullanılanlardır. APACHE II, fizyolojik parametreler, yaş ve kronik sağlık durumunu değerlendiren 12 değişkeni içermekte ve YBÜ mortalitesini tahmin etmede güvenilir kabul edilmektedir(22, 23). SAPS II ise 17 değişken kullanarak benzer bir prognostik değerlendirme sunmaktadır(24, 25). Bu skorlama sistemleri, klinik pratikte yaygın kullanılmakla birlikte, belirli hasta popülasyonlarında sınırlılıklar gösterebilmekte ve hesaplanmaları için kapsamlı veri gerektirmektedir(26).

SII ve diğer inflamatuvar indekslerin, pnömoni tanısı ile YBÜ'de takip edilen hastalardaki prognostik değeri son yıllarda araştırma konusu olmuştur. Toplumdan

kazanılmış pnömoni hastalarında yüksek SII değerlerinin artmış 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(27). Benzer şekilde, ventilatör ilişkili pnömonide SII'nin APACHE II skoru ile kombine edildiğinde prognostik doğruluğun arttığı bildirilmiştir(28). Bununla birlikte, KOAH zemininde gelişen pnömoni hastalarında SII'nin prognostik değerini spesifik olarak araştıran çalışmalar sınırlıdır(29).

Literatürde, SII'nin izole pnömoni ve KOAH zemininde gelişen pnömoni hastalarında karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği ve diğer sistemik inflamatuvar indeksler ile prognostik skorlama sistemleriyle korelasyonunu inceleyen kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu araştırma boşluğu, klinik pratikte önemli bir hasta grubunu oluşturan KOAH zemininde gelişen pnömoni olgularının prognostik değerlendirmesinde yeni yaklaşımlara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Biyobelirteçlerin maliyet-etkinlik açısından değerlendirilmesi, sağlık kaynaklarının optimizasyonu için kritik öneme sahiptir. Tam kan sayımından elde edilen parametrelere dayanan SII ve diğer inflamatuvar indeksler, ek maliyet gerektirmeden, rutin tetkikler içerisinde kolaylıkla hesaplanabilir olmaları nedeniyle ekonomik avantaj sağlamaktadır(30).

Sonuç olarak, YBÜ'de pnömoni tanısı ile takip edilen hastalarda, özellikle KOAH komorbiditesi olanlarda, prognoz tahmininde basit, uygun maliyetli ve güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. SII'nin bu bağlamda potansiyel değeri ve diğer prognostik göstergelerle karşılaştırmalı etkinliği, sistematik araştırmayı gerektiren önemli bir klinik sorudur.

Bu çalışmanın primer amacı, yoğun bakım ünitesinde pnömoni tanısı ile yatırılan hastalarda Sistemik immün-inflamasyon indeksinin (SII) hasta mortalitesi ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Sekonder amaçlarımız ise:

1. İzole pnömoni ve KOAH zemininde gelişen pnömoni hastalarında SII ile mortalite ilişkilerini araştırıp her iki hastalık grubu için karşılaştırma yapmak

2. SII’in diğer sistemik inflamatuvar indeksler olan NLO- PLO ve prognostik skorlama sistemleri (APACHE ve SAPS) arasındaki mortaliteyi öngörme korelasyonunu araştırmaktır.

Hipotezlerimiz şunlardır:

SII, YBÜ'de pnömoni tanısı ile takip edilen hastalarda mortaliteyi öngörmede anlamlı prognostik değere sahiptir.

KOAH zemininde gelişen pnömoni hastalarında SII değerleri, izole pnömoni hastalarına kıyasla daha yüksektir ve mortalite ile daha güçlü korelasyon göstermektedir.

SII, NLO gibi diğer inflamatuvar indekslere kıyasla mortaliteyi öngörmede daha yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahiptir.

SII, APACHE II ve SAPS II gibi kompleks skorlama sistemleri ile güçlü korelasyon göstermekte ve bu skorlama sistemlerine tamamlayıcı bir prognostik belirteç olarak kullanılabilmektedir.

Bu çalışma, YBÜ'de pnömoni ile takip edilen hastalarda, özellikle KOAH komorbiditesi olanlarda, basit ve maliyet-etkin bir biyobelirteç olan SII'nin prognostik değerini ortaya koyarak klinik karar verme süreçlerine katkıda bulunmayı hedeflemektedir. Sonuçlarımız, YBÜ'de yüksek riskli hastaların erken tanımlanması, tedavi stratejilerinin optimizasyonu ve kaynakların etkin kullanımı açısından önemli klinik uygulamalara yol açabilir. Ayrıca, KOAH ve pnömoninin karmaşık etkileşimlerini sistemik inflamatuvar yanıt perspektifinden aydınlatarak, bu hasta grubunda prognostik değerlendirmeye yönelik yeni yaklaşımlar geliştirilmesine zemin hazırlayabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PNÖMONİ

Pnömoni, akciğer parankiminin enfeksiyonu olup, tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda, pnömoni tanısı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Pnömoni, etiyolojisine, kazanıldığı ortama, tutulum lokalizasyonuna ve konağın immün durumuna göre sınıflandırılabilir(31). Güncel yaklaşımda, toplum kökenli pnömoni (TKP), hastane kökenli pnömoni (HKP), ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ve sağlık bakımı ilişkili pnömoni (SBİP) olarak başlıca dört kategoride sınıflandırılmaktadır(4).

Yoğun bakım hastalarında pnömoni, özellikle VİP ve HKP, artmış mortalite, uzamış mekanik ventilasyon süresi, uzamış hastane yatışı ve artan sağlık bakım maliyetleri ile yakından ilişkilidir(3). Bu nedenle, erken tanı, uygun antimikrobiyal tedavi ve destekleyici bakım, yoğun bakım ünitesinde pnömonili hastaların prognozu için kritik öneme sahiptir(32).

2.1.1. PNÖMONİ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Pnömoni, akciğer alveollerinde ve interstisyumunda enfeksiyöz ajanlara bağlı gelişen enflamatuvar yanıt olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, ateş, öksürük, balgam çıkarma ve dispne gibi klinik bulgulara neden olurken, radyolojik olarak akciğer parankiminde infiltrasyonla karakterizedir(33).

Epidemiyolojik verilere göre, tüm dünyada pnömoni önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, pnömoni her yıl yaklaşık 2,5 milyon ölüme neden olmaktadır ve bu ölümlerin büyük çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir(34).

Yoğun bakım ünitelerinde, pnömoni prevalansı daha yüksektir. Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %9-27'sinde gelişmekte ve yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlar arasında yer almaktadır(35). Hastane kökenli pnömoni (HKP) ise hastaneye yatıştan 48 saat sonra

gelişen pnömoni olarak tanımlanır ve mekanik ventilasyon uygulanmayan hastalarda görülür(3). VİP, mortalite oranı %13-55 arasında değişen ciddi bir komplikasyondur ve bu oran etkene, konak faktörlerine ve uygulanan tedavi yöntemlerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir(36).

2.1.2. PNÖMONİ PATOFİZYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Pnömoni patogenezinde, mikroorganizmaların alt solunum yollarına erişimi ve burada kolonize olması, ardından konağın immün yanıtı ile gelişen enflamatuvar süreç rol oynamaktadır. Mikroorganizmalar alt solunum yollarına başlıca dört yolla ulaşabilir:

1. Orofaringeal sekresyonların aspirasyonu
2. Enfekte aerosollerin inhalasyonu
3. Hematojen yayılım
4. Komşu enfekte dokulardan direkt yayılım(37).

Normal koşullarda, solunum yolları enfeksiyonlara karşı çeşitli savunma mekanizmaları ile korunmaktadır. Bu mekanizmalar arasında mukosiliyer klirens, öksürük refleksi, sekretuar IgA ve antimikrobiyal peptidler yer almaktadır. Yoğun bakım hastalarında bu savunma mekanizmalarının çeşitli nedenlerle bozulması, pnömoni gelişimi için zemin hazırlamaktadır(38).

Pnömoni patogenezinde, mikroorganizmaların virülans faktörleri ile konağın immün yanıtı arasındaki etkileşim önemli rol oynamaktadır. Enfeksiyon başlangıcında, alveolar makrofajlar ve epitel hücreler patojen tanıma reseptörleri aracılığıyla mikroorganizmaları tanır ve enflamatuvar yanıtı başlatır. Bu süreçte, IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α gibi proenflamatuvar sitokinler ve kemokinler salınarak nötrofillerin ve monositlerin enfeksiyon bölgesine göçü sağlanır(39).

Nötrofiller, fagositoz ve nötrofil ekstraselüler tuzaklar (NET) aracılığıyla patojenleri elimine etmeye çalışırken, aynı zamanda elastaz, myeloperoksidaz ve reaktif oksijen türleri gibi toksik bileşikler salarak doku hasarına da neden olabilmektedir. Şiddetli pnömonilerde, kontrolsüz enflamatuvar yanıt ve aşırı nötrofil aktivasyonu,

alveolar-kapiller membran hasarına, alveoler ödeme ve gaz değişiminin bozulmasına yol açarak akut respiratuar distres sendromuna (ARDS) ilerleyebilmektedir(40).

Yoğun bakım hastalarında pnömoni gelişimi için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Başlıca risk faktörleri arasında ileri yaş, kronik akciğer hastalıkları (özellikle KOAH), immünsüpresyon, nörolojik hastalıklar, malignite, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulaması, sedasyon, aspirasyon riski, uzamış hastane yatışı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, malnütrisyon ve cerrahi girişimler yer almaktadır(4, 31).

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, endotrakeal tüp varlığı normal savunma mekanizmalarını bozmakta, biyofilm oluşumuna zemin hazırlamakta ve mikroaspirasyonu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda orofaringeal flora sıklıkla antibiyotiklere dirençli gram-negatif basiller ve Staphylococcus aureus gibi hastane patojenleri ile kolonize olabilmektedir(3). KOAH'lı hastalarda pnömoni gelişimi için ek risk faktörleri bulunmaktadır. Bu hastalarda, mukosiliyer klirens bozukluğu, kronik hava yolu enflamasyonu, bakteriyel kolonizasyon, inhale kortikosteroid kullanımı ve sık antibiyotik kullanımı pnömoni gelişimini kolaylaştırmaktadır(41).

2.1.3. PNÖMONİ ETİYOLOJİSİ

Pnömoni etiyolojisi, kazanıldığı ortama, hastanın immün durumuna ve altta yatan hastalıklarına göre değişiklik göstermektedir. Toplum kökenli pnömonilerde (TKP) en sık izole edilen patojenler Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Legionella pneumophila ve respiratuar virüslerdir(4, 33).

Hastane kökenli pnömoni (HKP) ve ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) etiyolojisinde ise gram-negatif basiller ön planda yer almaktadır. Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli ve Stenotrophomonas maltophilia en sık izole edilen gram-negatif etkenlerdir. Gram-pozitif bakteriler arasında ise metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) önemli bir patojendir(3, 31).

Viral pnömoniler, özellikle influenza mevsiminde görülme sıklığı artan önemli etiyolojik faktörlerdir. Son yıllarda, SARS-CoV-2 pandemisi ile viral pnömonilerin önemi daha da artmıştır. Viral pnömonilerde, primer viral enfeksiyonu takiben bakteriyel süperenfeksiyon gelişme riski yüksektir ve bu durum morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır(31, 32).

KOAH hastalarında alt solunum yollarında Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae ve Pseudomonas aeruginosa kolonizasyonu sık görülmektedir. Alevlenme dönemlerinde, bu bakterilerin virülansında artış ya da farklı suşlarla enfeksiyon gelişebilmektedir(41, 42).

2.1.4. PNÖMONİ MİKROBİYOLOJİSİ

Pnömoni tanılı hastalarda, antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce uygun mikrobiyolojik örneklerin alınması önerilmektedir. Bu örnekler arasında balgam, endotrakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj (BAL), korunmuş fırça örneği (protected specimen brush, PSB) ve kan kültürleri yer almaktadır(3). Balgam ve endotrakeal aspirat örnekleri, non-invaziv örneklerdir ve kolay elde edilebilirler. Bronkoalveolar lavaj (BAL) ve korunmuş fırça örneği (PSB), bronkoskopi ile elde edilen invaziv örneklerdir.

Moleküler yöntemler, pnömoni tanısında giderek artan bir öneme sahiptir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli testler, multipleks PCR panelleri ve yeni nesil dizileme yöntemleri, geleneksel kültür yöntemlerine göre daha hızlı sonuç vermekte ve özellikle viral ve atipik patojenlerin tanımlanmasında yardımcı olmaktadır(33).

Biyobelirteçler, pnömoni tanısı ve antimikrobiyal tedavinin yönlendirilmesinde kullanılabilmektedir. Prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve diğer enflamatuvar belirteçler, bakteriyel enfeksiyonların tanısında ve tedavi yanıtının izlenmesinde yardımcı olabilmektedir(43).

2.1.5. BAKTERİYEL PNÖMONİLER

Bakteriyel pnömoniler, pnömoni olgularının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Toplum kökenli bakteriyel pnömonilerde en sık etken Streptococcus pneumoniae (pnömokok) olup, tüm TKP olgularının %20-60'ından sorumludur. Pnömokok pnömonisi, genellikle akut başlangıçlı, yüksek ateş, prodüktif öksürük ve plöritik göğüs ağrısı ile karakterizedir. Radyolojik olarak lober konsolidasyon görülmesi tipiktir. Pnömokok enfeksiyonlarında, bakteriyemi ve invaziv hastalık riski yüksektir(4).

Haemophilus influenzae, TKP'nin %3-10'undan sorumludur ve özellikle KOAH, bronşektazi gibi kronik akciğer hastalığı olan bireylerde daha sık görülmektedir. Klinik tablo, pnömokok pnömonisine benzer olmakla birlikte, genellikle daha az şiddetlidir(33).

Atipik bakteriyel pnömoniler, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae ve Legionella pneumophila gibi ajanlarla oluşmaktadır. Bu patojenler, TKP olgularının %15-30'undan sorumludur. Atipik pnömonilerde, kuru öksürük, baş ağrısı, miyalji ve ekstra-pulmoner bulgular (gastrointestinal semptomlar, döküntü, artralji) daha ön plandadır. Radyolojik olarak interstisyel veya retikülonodüler infiltrasyon görülmesi tipiktir(31).

Legionella pneumophila, özellikle ağır pnömoni tablosu ile başvuran hastalarda önemli bir etkendir. Legionella pnömonisi, yüksek ateş, kuru öksürük, baş ağrısı, miyalji, gastrointestinal semptomlar (diyare, bulantı, kusma) ve konfüzyon ile karakterizedir. Hiponatremi, karaciğer enzimlerinde yükselme ve proteinüri sık görülen laboratuvar bulgularıdır. Legionella pnömonisi tanısında, idrarda Legionella antijen testi yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir(4).

Hastane kökenli bakteriyel pnömonilerde, gram-negatif basiller ön planda yer almaktadır. Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli ve Stenotrophomonas maltophilia en sık izole edilen gram-negatif etkenlerdir. Bu patojenlerin neden olduğu pnömoniler, genellikle daha ağır seyretmekte ve antibiyotik direnci nedeniyle tedavi başarısızlığı riski yüksek olmaktadır(3).

Staphylococcus aureus, hem toplum kökenli hem de hastane kökenli pnömonilerde önemli bir patojendir. Özellikle metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA), yoğun bakım ünitelerinde önemli bir sorun teşkil etmektedir. Toplum kökenli MRSA (TK-MRSA) suşları, Panton-Valentine lökosidin (PVL) gibi virülans faktörlerini taşıyabilmekte ve nekrotizan pnömoni gibi ağır klinik tablolara neden olabilmektedir(44).

Anaerop bakteriler, özellikle aspirasyon pnömonilerinde önemli etkenlerdir. Prevotella, Bacteroides, Peptostreptococcus ve Fusobacterium türleri en sık izole edilen anaerop patojenlerdir. Anaerop pnömoniler genellikle akciğerin alt loblarında lokalize olmakta ve plevral efüzyon veya ampiyem ile komplike olabilmektedir(4).

Mikobakteriyel pnömoniler, özellikle Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tüberküloz pnömonisi, subakut veya kronik seyirli olup, öksürük, hemoptizi, gece terlemesi, kilo kaybı ve ateş ile karakterizedir. Akciğer tüberkülozu tanısında, balgamda aside dirençli basil (ARB) incelemesi, mikobakteri kültürü ve moleküler testler kullanılmaktadır(45). Nontüberküloz mikobakteriler (NTM), özellikle altta yatan akciğer hastalığı olan bireylerde pnömoni etkeni olabilmektedir. Mycobacterium avium complex (MAC), Mycobacterium kansasii ve Mycobacterium abscessus en sık izole edilen NTM türleridir. NTM enfeksiyonlarının tanısı, klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik kriterlerin birlikte değerlendirilmesi ile konmaktadır(46).

2.1.6. PNÖMONİ KLİNİK BULGULAR VE SKORLAMALAR

Pnömoni tanısı, klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilmesi ile konmaktadır. Tipik klinik bulgular arasında ateş, öksürük, balgam çıkarma, dispne, plöritik göğüs ağrısı ve taşipne yer almaktadır. Fizik muayenede, tutulan akciğer bölgesinde perküsyonda matite, oskültasyonda bronşiyal solunum sesleri, raller ve ronküsler tespit edilebilir(4).

Yaşlı hastalarda ve immünsüpresif bireylerde, pnömoninin klinik prezentasyonu atipik olabilir. Bu hastalarda, ateş olmayabilir veya mental durum değişiklikleri,

konfüzyon, iştahsızlık ve genel durum bozukluğu gibi non-spesifik bulgular ön planda olabilir(31).

Yoğun bakım hastalarında, özellikle mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, pnömoni tanısı daha karmaşıktır. Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) tanısında, klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik kriterlerin kombinasyonu kullanılmaktadır. VİP için klinik tanı kriterleri arasında yeni gelişen veya progresif infiltrasyon, pürülan sekresyon, ateş veya hipotermi, lökositoz veya lökopeni ve oksijenizasyonda bozulma yer almaktadır(3).

Pnömoni şiddetinin değerlendirilmesi ve prognozun belirlenmesi için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Toplum kökenli pnömonide en yaygın kullanılan skorlama sistemleri CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age ≥65) ve Pneumonia Severity Index (PSI) skorlarıdır(4).

CURB-65 skorlama sistemi, toplum kökenli pnömoni şiddetini değerlendirmede kullanılan bir araçtır. Bu skorlama sistemi, konfüzyon varlığı, kan üre düzeyi >7 mmol/L, solunum sayısı ≥30/dk, sistolik kan basıncı <90 mmHg veya diastolik kan basıncı ≤60 mmHg ve yaş ≥65 olması kriterlerini içermektedir. Her bir kriter 1 puan olarak değerlendirilir ve toplam skor 0-5 arasında değişmektedir. CURB-65 skoru ≥3 olan hastalar, yüksek riskli olarak kabul edilmekte ve hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri önerilmektedir(47).

Pneumonia Severity Index (PSI), demografik faktörler, komorbid hastalıklar, fizik muayene bulguları ve laboratuvar parametrelerini içeren kapsamlı bir skorlama sistemidir. PSI skoru 20 değişken kullanılarak hesaplanmakta ve hastalar risk sınıflarına (I-V) ayrılmaktadır. Sınıf IV ve V hastalar (PSI skoru >90), yüksek riskli olarak kabul edilmekte ve hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri önerilmektedir(4).

Yoğun bakım hastalarında, pnömoni prognozunun değerlendirilmesinde APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ve SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) gibi genel yoğun bakım skorlama sistemleri de kullanılmaktadır(12). Son yıllarda, biyobelirteçler pnömoni tanısı, şiddet değerlendirmesi ve tedavi yönetiminde giderek daha fazla kullanılmaktadır. C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), interlökin-6

(IL-6), sistemik inflamatuar indeks (SII) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLO) gibi biyobelirteçler, enflamatuar yanıtın değerlendirilmesinde ve antibiyotik tedavisinin yönlendirilmesinde yardımcı olabilmektedir(43).

2.1.7. PNÖMONİLERİN TEDAVİSİ

Pnömoni tedavisinde temel yaklaşım, erken ve uygun antimikrobiyal tedavi, destekleyici bakım ve komplikasyonların yönetimidir. Antimikrobiyal tedavi seçimi, pnömoninin kazanıldığı ortama, muhtemel patojenlere, lokal direnç paternlerine ve hastanın risk faktörlerine göre belirlenmektedir(4, 31).

Pnömoni tedavisinde, antimikrobiyal tedavinin süresi patojene, hastalığın şiddetine ve klinik yanıta göre belirlenmektedir. Toplum kökenli pnömoni için genellikle 5-7 günlük tedavi yeterlidir. Legionella, Staphylococcus aureus ve gram-negatif basil pnömonilerinde daha uzun süreli tedavi (10-14 gün) gerekebilir. Hastane kökenli pnömoni ve VİP için önerilen tedavi süresi 7-8 gündür, ancak Pseudomonas aeruginosa gibi non-fermentatif gram-negatif basil enfeksiyonlarında veya klinik yanıtın yetersiz olduğu durumlarda tedavi süresi uzatılabilir(3, 31).

Pnömoni tedavisinde destekleyici bakım önlemleri de büyük önem taşımaktadır. Oksijen desteği, sıvı ve elektrolit dengesi, beslenme desteği, analjezi ve antipiretik tedavi temel destekleyici bakım uygulamalarıdır. Ağır pnömonilerde, solunum yetmezliği geliştiğinde non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon desteği gerekebilir(32).

Ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesi için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Bu stratejiler arasında ventilatör bakım paketi uygulamaları (yatak başının 30-45 derece yükseltilmesi, günlük sedasyon tatili ve ekstübasyon değerlendirmesi, peptik ülser profilaksisi, derin ven trombozu profilaksisi), oral hijyen protokolleri, endotrakeal tüp yönetimi ve subglottik sekresyon drenajı yer almaktadır(31).

2.2. KOAH TANI SINIFLAMA VE TEDAVİSİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), zararlı partikül veya gazlara karşı havayolları ve akciğerlerin artmış kronik inflamatuar yanıtı ile ilişkili, kalıcı hava akımı

kısıtlanması ile karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH, dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve 2030 yılına kadar dünyanın üçüncü önde gelen ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir(41).

KOAH tanısı, uygun semptomları (dispne, kronik öksürük, balgam çıkarma) olan ve risk faktörlerine (sigara, biyokütle maruziyeti, mesleki maruziyet, hava kirliliği) maruz kalmış bireylerde, spirometri ile post-bronkodilatör FEV_1/FVC oranının <0.70 olması ile konmaktadır. KOAH semptomları arasında dispne, kronik öksürük, balgam çıkarma, hırıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi yer almaktadır(41).

GOLD 2024 rehberi, KOAH sınıflandırmasında spirometri, semptom şiddeti ve alevlenme öyküsünü dikkate alan çok boyutlu bir yaklaşım önermektedir. Spirometrik sınıflandırmada, post-bronkodilatör FEV_1 değeri baz alınarak hastalar dört GOLD evresine ayrılmaktadır:

GOLD 1 (Hafif): $FEV_1 \geq$ %80 (beklenen)

GOLD 2 (Orta): %50 $\leq FEV_1 <$ %80 (beklenen)

GOLD 3 (Ağır): %30 $\leq FEV_1 <$ %50 (beklenen)

GOLD 4 (Çok ağır): $FEV_1 <$ %30 (beklenen)

KOAH tedavisinde temel yaklaşım, risk faktörlerinin azaltılması (sigara bırakma, mesleki ve çevresel maruziyetlerin önlenmesi), farmakolojik tedavi ve non-farmakolojik tedavi yöntemlerinin kombinasyonudur. Farmakolojik tedavide, bronkodilatörler (uzun etkili muskarinik antagonistler [LAMA], uzun etkili beta-2 agonistler [LABA]), inhale kortikosteroidler (İKS) ve fosfodiesteraz-4 inhibitörleri (roflumilast) kullanılmaktadır(41, 42).

KOAH'ta non-farmakolojik tedavi yöntemleri arasında pulmoner rehabilitasyon, aşılama (influenza, pnömokok), uzun süreli oksijen tedavisi, non-invaziv mekanik ventilasyon, beslenme desteği ve eğitim yer almaktadır. Pulmoner rehabilitasyon, dispne ve yorgunluğu azaltmakta, egzersiz kapasitesini artırmakta ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir(48).

2.3. PNÖMONİ KOAH BİRLİKTELİĞİ

Pnömoni ve KOAH birlikteliği, klinik pratikte sık karşılaşılan ve tanı-tedavi açısından zorluklar içeren bir durumdur. KOAH, pnömoni gelişimi için önemli bir risk faktörüdür ve KOAH hastalarında pnömoni insidansı, normal popülasyona göre 5-10 kat daha yüksektir(42).

KOAH hastalarında pnömoni gelişimine zemin hazırlayan çeşitli faktörler bulunmaktadır. Mukosiliyer klirens bozukluğu, kronik hava yolu enflamasyonu, bakteriyel kolonizasyon, inhale kortikosteroid kullanımı ve sık antibiyotik kullanımı, bu hastalar arasında pnömoni riskini artırmaktadır. Ayrıca, KOAH hastalarında sigara içimi, malnutrisyon, komorbiditeler (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik böbrek yetmezliği) ve ileri yaş gibi ek risk faktörleri de bulunabilmektedir(41).

KOAH alevlenmesi ve pnömoni ayrımı, klinik pratikte önemli bir zorluktur. Her iki durum da dispne artışı, öksürük ve balgam miktarında artış ile karakterize olabilmektedir. Pnömoniyi düşündüren bulgular arasında yüksek ateş, plöritik göğüs ağrısı, pürülan balgam, lökositoz ve akciğer grafisinde yeni infiltrasyon varlığı yer almaktadır. Biyobelirteçler, özellikle CRP ve prokalsitonin, ayrımda yardımcı olabilmektedir. KOAH alevlenmesinde prokalsitonin düzeyi genellikle normal kalırken, bakteriyel pnömonide yükselmektedir(43). KOAH'lı hastalarda pnömoni, genellikle daha ciddi seyretmekte ve komplikasyon riski daha yüksek olmaktadır. Bu hastalarda, solunum yetmezliği, sepsis, akut böbrek yetmezliği, akut myokard infarktüsü ve serebrovasküler olaylar gibi komplikasyonlar daha sık görülmektedir. Ayrıca, hastanede yatış süresi uzamakta ve mortalite oranları artmaktadır(42).

KOAH hastalarında pnömoni tedavisi, genel pnömoni tedavi prensipleri ile benzerlik göstermekle birlikte, bazı özel durumlar dikkate alınmalıdır. Antibiyotik seçiminde, bu hastalarda sık görülen patojenler (Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa) ve lokal direnç paternleri göz önünde bulundurulmalıdır. Sık antibiyotik kullanımı ve hastane yatışı olan KOAH hastalarında, dirençli patojenlere karşı geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi düşünülmelidir(31). KOAH'lı hastalarda pnömoni tedavisinde, bronkodilatör tedavinin optimizasyonu büyük önem taşımaktadır. Nebülizasyon veya inhalasyon

yoluyla uygulanan kısa etkili beta-2 agonistler (SABA) ve kısa etkili muskarinik antagonistler (SAMA), bronkospazm ve hava hapsi tedavisinde etkilidir. Sistemik kortikosteroidler, hem KOAH alevlenmesi hem de pnömoni tedavisinde yararlı olabilmektedir. Ancak, uzun süreli ve yüksek doz kortikosteroid kullanımı, fungal enfeksiyonlar ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar için risk oluşturmaktadır(41).

KOAH'lı hastalarda pnömoninin önlenmesi için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Sigaranın bırakılması, pulmoner rehabilitasyon, influenza ve pnömokok aşıları, beslenme durumunun optimizasyonu ve inhale kortikosteroid kullanımının uygun endikasyonlarla sınırlandırılması, pnömoni riskini azaltan faktörlerdir. Özellikle, yüksek doz inhale kortikosteroid kullanımı, KOAH'lı hastalarda pnömoni riskini artırmaktadır ve bu nedenle risk-yarar dengesi gözetilerek kullanılmalıdır(41).

2.4. SII (Sistemik İnflamatuar İndeks)

Sistemik İnflamatuar İndeks (SII), periferik kan nötrofil, trombosit ve lenfosit sayılarına dayanan yeni bir inflamatuar belirteçtir. SII, sistemik inflamatuar yanıtı değerlendirmede ve çeşitli hastalıklarda prognozu öngörmede kullanılmaktadır. Son yıllarda, özellikle malignite, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyon hastalıklarında giderek artan bir ilgi görmektedir(17). SII, periferik kan nötrofil, trombosit ve lenfosit sayılarının kombinasyonuna dayanan bir indekstir ve bu formülle hesaplanır: SII = (Nötrofil Sayısı × Trombosit Sayısı) / Lenfosit Sayısı. Bu formül, hem nötrofil ve trombosit sayılarındaki artışı, hem de lenfosit sayısındaki azalmayı dikkate alarak, inflamatuar yanıtın kapsamlı bir değerlendirmesini sağlar(49).

SII'nin patofizyolojik temeli, inflamatuar yanıtta nötrofil, trombosit ve lenfositlerin rolüne dayanır: Nötrofiller; Akut inflamatuar yanıtın ana mediyatörleridir. Enfeksiyon veya doku hasarı durumunda hızla enflamasyon bölgesine göç ederler ve proinflamatuar sitokinler, reaktif oksijen türleri (ROS) ve proteolitik enzimler salgılarlar. Nötrofil sayısındaki artış, sistemik inflamatuar yanıtın şiddetini yansıtır(17). Trombositler; Hemostaz ve pıhtılaşmada rol oynadıkları gibi, inflamatuar ve immün süreçlerde de önemli görevlere sahiptirler. Trombositler, P-selektin ve CD40L gibi adezyon moleküllerini eksprese eder, kemotaktik faktörler ve sitokinler salgılar, nötrofil ve monositlerin endotel hücrelerine adezyonunu ve transmigrasyonunu kolaylaştırır.

Trombosit sayısındaki artış, genellikle aktif inflamatuar süreçlerle ilişkilidir(50). Lenfositler; Adaptif immün yanıtın ana hücreleridir. Akut stres durumunda, artmış kortizol ve katekolamin seviyeleri lenfosit apoptozuna ve lenfopeni gelişimine yol açabilir. Lenfosit sayısındaki azalma, şiddetli enfeksiyon, sepsis ve çeşitli inflamatuar durumlarda kötü prognoz göstergesidir(51).

SII, bu üç hücre tipinin dinamik etkileşimini tek bir parametrede birleştirerek, inflamatuar yanıtın daha kapsamlı bir değerlendirmesini sağlar. Yüksek SII değerleri, artmış nötrofil ve/veya trombosit sayısı ile azalmış lenfosit sayısının bir kombinasyonu olarak, şiddetli inflamatuar yanıtı ve potansiyel olarak kötü prognozu gösterir(52)

SII, çeşitli enfeksiyon hastalıklarında prognostik değere sahiptir. Pnömoni hastalarında da SII'nin klinik kullanımı araştırılmaktadır. Özellikle COVID-19 pnömonisinde, birkaç çalışma SII'nin hastalık şiddetini ve klinik sonuçları öngörmede yardımcı olabileceğini göstermiştir(16). Özellikle yaşlı hastalarda veya atipik prezentasyonlarda, SII yüksekliği pnömoni şüphesini destekleyebilir. SII'nin, pnömoni ile KOAH alevlenmesi ayrımında da potansiyel değere sahip olduğu düşünülmektedir. Pnömonide SII değerleri, genellikle KOAH alevlenmelerine göre daha yüksektir(53). Çeşitli çalışmalar, yüksek SII değerlerinin pnömonide kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. COVID-19 pnömonisinde, SII'nin hastalık şiddetini, mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi öngörmede diğer inflamatuar belirteçlerden (CRP, NLR) daha üstün olduğu gösterilmiştir(54).

Yüksek SII değerleri, mekanik ventilasyon süresinin uzaması, septik şok gelişimi, çoklu organ yetmezliği ve mortalite ile ilişkilidir. SII'nin klinik seyir sırasındaki değişimleri ve tedavi yanıtını değerlendirmedeki rolü ile ilgili, COVID-19 hastalarında SII'nin hastalık şiddetini ve klinik sonuçları öngörmede değerli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (19).

SII, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), CRP ve prokalsitonin gibi diğer inflamatuar belirteçlerle karşılaştırıldığında, pnömonide prognozu öngörmede benzer veya daha üstün performans gösterebilir. SII'nin avantajı, nötrofil, trombosit ve lenfosit sayılarının kombinasyonuna dayanarak, inflamatuar yanıtın daha kapsamlı bir değerlendirmesini sağlamasıdır(51).

Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII), çeşitli inflamatuar durumlardan etkilenebilen spesifik olmayan bir belirteç olup, standardize edilmiş cut-off değerlerinin bulunmaması, kortikosteroidler ve immünsüpresifler gibi ilaçlardan etkilenmesi ve hematolojik hastalıklar, otoimmün bozukluklar ile maligniteler varlığında yanlış değerlendirmelere yol açması, klinik uygulamada kullanımını kısıtlayan önemli faktörlerdir(55).

SII, pnömoni dahil çeşitli hastalıklarda prognozu değerlendirmede umut verici bir belirteçtir. Özellikle COVID-19 pnömonisi olan hastalarda SII'nin hastane içi mortaliteyi öngörmede değerli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (19). Ancak, SII'nin klinik uygulamada rutin kullanımı için, daha fazla standardizasyon ve geniş çaplı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.5. APACHE SKORU

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) skoru, yoğun bakım hastalarının hastalık şiddetini ve mortalite riskini değerlendirmek için geliştirilmiş bir skorlama sistemidir. İlk olarak 1981 yılında Knaus ve arkadaşları tarafından tanımlanan APACHE skorlama sistemi, zaman içinde revize edilerek APACHE II, APACHE III ve en güncel versiyonu olan APACHE IV geliştirilmiştir(12).

APACHE II, klinik pratikte en yaygın kullanılan versiyondur ve 12 fizyolojik parametre, yaş ve kronik sağlık durumu olmak üzere toplam 14 parametreyi değerlendirmektedir. Fizyolojik parametreler arasında vücut ısısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, oksijenizasyon (PaO_2 veya A-a gradyenti), arteriyel pH, serum sodyum, serum potasyum, serum kreatinin, hematokrit, lökosit sayısı ve Glasgow Koma Skalası yer almaktadır. Her bir parametre için, yoğun bakıma kabulden sonraki ilk 24 saat içinde ölçülen en kötü değer dikkate alınmaktadır(22) . APACHE II skorunda, her bir fizyolojik parametreye 0 ile 4 arasında puan verilmekte ve toplam skor 0 ile 71 arasında değişmektedir. Yüksek APACHE II skoru, ağır hastalık ve yüksek mortalite riski ile ilişkilidir. APACHE II skoru >25 olan hastalarda, mortalite riski %50'den fazladır(23).

Pnömonili hastalarda APACHE skoru, hastalık şiddeti ve mortalite riski ile güçlü korelasyon göstermektedir. Yüksek APACHE II skoru (>20), pnömonili hastalarda artmış mortalite, uzamış mekanik ventilasyon süresi ve uzamış yoğun bakım yatışı ile ilişkilidir(31).

APACHE skorlama sistemi, yoğun bakım hastalarında hastalık şiddetini ve mortalite riskini değerlendirmek için değerli bir araçtır. Pnömonili hastalarda, özellikle KOAH zemininde gelişen pnömonilerde, APACHE skorunun prognostik değeri yüksektir. Klinik pratikte, APACHE skorunun biyobelirteçlerle kombinasyonu, risk sınıflandırması ve tedavi planı oluşturmada yardımcı olmaktadır(12, 23).

2.6. SAPS SKORU

Simplified Acute Physiology Score (SAPS), yoğun bakım hastalarında hastalık şiddetini ve mortalite riskini değerlendirmek için geliştirilen bir skorlama sistemidir. İlk olarak 1984 yılında Le Gall ve arkadaşları tarafından tanımlanan SAPS, zaman içinde revize edilerek SAPS II ve SAPS III olarak güncellenmiştir(12).

SAPS II, 12 fizyolojik parametre, yaş, yoğun bakıma kabul tipi (acil cerrahi, elektif cerrahi, medikal) ve üç altta yatan hastalık (AIDS, metastatik kanser, hematoljik malignite) olmak üzere toplam 17 değişkeni değerlendirmektedir. Fizyolojik parametreler arasında kalp hızı, sistolik kan basıncı, vücut ısısı, PaO_2/FiO_2 oranı (mekanik ventilasyon veya CPAP uygulanıyorsa), idrar çıkışı, kan üre azotu, lökosit sayısı, serum potasyum, serum sodyum, serum bikarbonat, serum bilirubin ve Glasgow Koma Skalası yer almaktadır(24). SAPS II skorunda, her bir değişkene belirli bir puan verilmekte ve toplam skor 0 ile 163 arasında değişmektedir. Yüksek SAPS II skoru, ağır hastalık ve yüksek mortalite riski ile ilişkilidir. SAPS II skoru >50 olan hastalarda, mortalite riski %50'den fazladır(25). Klinik pratikte, SAPS skorunun diğer skorlama sistemleri ve biyobelirteçlerle kombinasyonu, risk sınıflandırması ve tedavi planı oluşturmada yardımcı olmaktadır(12, 25).

2.7. C-REAKTİF PROTEİN

C-reaktif protein (CRP), karaciğerde üretilen ve sistemik inflamasyonda akut faz reaktanı olarak görev yapan bir proteindir. CRP, 1930 yılında Tillett ve Francis tarafından pnömokokal pnömonili hastaların serumunda tespit edilmiş ve adını pnömokokun C-polisakkaridi ile reaksiyona girme özelliğinden almıştır(43). CRP, pentraxin ailesinden bir proteindir ve 206 amino asitten oluşan, moleküler ağırlığı 115-118 kDa olan, beş özdeş alt birimden oluşan pentamerik bir yapıya sahiptir. CRP'nin üretimi, esas olarak interlökin-6 (IL-6) tarafından uyarılmaktadır ve bu nedenle IL-6 düzeyleri ile güçlü korelasyon göstermektedir(56).

CRP'nin temel fonksiyonu, hasar görmüş hücrelerin ve mikroorganizmaların üzerindeki fosfokolin gruplarına bağlanarak kompleman sistemini aktive etmek ve fagositozu uyarmaktır. Ayrıca, CRP, opsonin olarak görev yaparak mikroorganizmaların fagositozunu kolaylaştırmakta ve enflamatuar yanıtı modüle etmektedir(39).

CRP, enfeksiyonun başlangıcından 4-6 saat sonra yükselmeye başlamakta, 36-48 saat içinde pik değere ulaşmakta ve enfeksiyonun kontrol altına alınmasıyla birlikte düşmeye başlamaktadır. CRP'nin yarı ömrü yaklaşık 19 saattir ve bu nedenle, enflamatuar yanıttaki değişiklikleri hızlı bir şekilde yansıtmaktadır(43).

Normal koşullarda, CRP düzeyi <5 mg/L olarak kabul edilmektedir. Hafif enfeksiyonlarda CRP düzeyi 10-40 mg/L, orta şiddetteki enfeksiyonlarda 40-100 mg/L ve ağır enfeksiyonlarda >100 mg/L olabilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlarda CRP düzeyi, genellikle viral enfeksiyonlara göre daha yüksektir. Pnömonili hastalarda, CRP düzeyi genellikle >100 mg/L olup, bazı hastalarda >400 mg/L'ye kadar yükselebilmektedir(56).

KOAH alevlenmesi ve pnömoni ayrımında CRP düzeyi, yardımcı bir belirteçtir. KOAH alevlenmesinde CRP düzeyi genellikle <50 mg/L iken, pnömonide >100 mg/L olabilmektedir. Ancak, CRP düzeyinin yorumlanmasında, hastanın klinik durumu, radyolojik bulgular ve diğer laboratuvar parametreleri de dikkate alınmalıdır(43).

CRP'nin antimikrobiyal tedavi yönetimindeki rolü de önemlidir. CRP düzeyinin seri ölçümleri, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve tedavi süresinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Tedavi başlangıcından 3-4 gün sonra CRP düzeyinde %50'den fazla düşüş, tedavi yanıtının iyi olduğunu göstermektedir. Tedavi süresince CRP düzeyinin yüksek seyretmesi veya yeniden yükselmesi, tedavi başarısızlığı, komplikasyon gelişimi veya yeni bir enfeksiyon varlığını düşündürmelidir(56).

Sonuç olarak, CRP, kolay ölçülebilen, düşük maliyetli ve enflamatuar yanıtı değerlendirmede yardımcı olan bir biyobelirteçtir. Pnömoni tanısı, şiddet değerlendirmesi, tedavi yanıtının izlenmesi ve prognoz tayininde değerli bilgiler sağlamaktadır. Yoğun bakım hastalarında, özellikle mekanik ventilasyon uygulanan ve KOAH zemininde pnömoni gelişen hastalarda, CRP düzeyinin takibi önem taşımaktadır(43, 56).

2.8. PROKALSİTONİN

Prokalsitonin (PCT), kalsitonin hormonunun 116 amino asitli prekürsörüdür ve normal koşullarda tiroid bezinin C hücrelerinde üretilmektedir. Sağlıklı bireylerde, PCT düzeyi çok düşüktür (<0.05 ng/mL). Ancak, sistemik bakteriyel enfeksiyon ve sepsis durumunda, PCT üretimi dramatik olarak artmakta ve karaciğer, böbrek, akciğer, kas ve yağ dokusu gibi ekstratiroid dokular tarafından da üretilmektedir(43).

PCT, bakteriyel enfeksiyonlara spesifik bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Bakteriyel toksinler ve proinflamatuar sitokinler (özellikle IL-1, IL-6 ve TNF-α), PCT üretimini uyarmaktadır. Viral enfeksiyonlarda ise, interferon-gamma (IFN-γ) üretimi artmakta ve bu sitokin PCT üretimini baskılamaktadır. Bu nedenle, viral enfeksiyonlarda PCT düzeyi genellikle normal veya hafif yüksek kalmaktadır(56).

PCT, enfeksiyonun başlangıcından 2-4 saat sonra yükselmeye başlamakta, 6-12 saat içinde pik değere ulaşmakta ve yarı ömrü 24-30 saat olduğu için enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra hızla düşmektedir. Bu özellikleri nedeniyle, PCT, akut bakteriyel enfeksiyonların erken tanısında ve tedavi yanıtının izlenmesinde değerli bir belirteçtir(43).

PCT düzeyi, enfeksiyonun şiddeti ile korelasyon göstermektedir. Hafif lokal enfeksiyonlarda PCT düzeyi genellikle <0.5 ng/mL, orta şiddetteki enfeksiyonlarda 0.5-2 ng/mL, ağır enfeksiyonlarda 2-10 ng/mL ve septik şokta >10 ng/mL olabilmektedir. Ancak, PCT düzeyinin yorumlanmasında, hastanın klinik durumu, altta yatan hastalıkları ve diğer laboratuvar parametreleri de dikkate alınmalıdır(56).

PCT, pnömoni tanısı, şiddet değerlendirmesi ve tedavi yanıtının izlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Metlay ve ark. toplum kökenli pnömoni tanısında PCT'nin >0.5 ng/mL olmasının %75-80 duyarlılık ve %70-75 özgüllüğe sahip olduğunu bildirmişlerdir(4). Ayrıca, PCT düzeyi >2 ng/mL olan hastalarda, pnömoni şiddeti ve mortalite riski daha yüksektir. Ayrıca, PCT düzeyinin tedaviye rağmen yüksek seyretmesi veya tedavi başlangıcından 72 saat sonra düşmemesi, kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir.

KOAH alevlenmesi ve pnömoni ayrımında PCT düzeyi, değerli bir belirteçtir. KOAH alevlenmesinde PCT düzeyi genellikle <0.1 ng/mL iken, bakteriyel pnömonide >0.5 ng/mL olabilmektedir. Bu nedenle, PCT düzeyi, KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavisi kararında yardımcı olmaktadır. PCT düzeyi <0.1 ng/mL olan KOAH alevlenmelerinde, antibiyotik tedavisi genellikle önerilmemektedir(43).

PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi, geleneksel yaklaşıma göre antibiyotik kullanım süresini kısaltmakta ve yan etkileri azaltmaktadır. PCT düzeyinin seri ölçümleri, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve tedavi süresinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Tedavi başlangıcından 72 saat sonra PCT düzeyinde %80'den fazla düşüş veya PCT düzeyinin <0.25 ng/mL olması, antibiyotik tedavisinin sonlandırılabileceğini göstermektedir(56).

Sonuç olarak, PCT, bakteriyel enfeksiyonlara spesifik, kolay ölçülebilen ve tedavi yanıtını izlemede yardımcı olan bir biyobelirteçtir. Pnömoni tanısı, şiddet değerlendirmesi, tedavi yanıtının izlenmesi ve prognoz tayininde değerli bilgiler sağlamaktadır. Yoğun bakım hastalarında, özellikle mekanik ventilasyon uygulanan ve KOAH zemininde pnömoni gelişen hastalarda, PCT düzeyinin takibi önem taşımaktadır(43, 56).

2.9. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO)

Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO), periferik kan nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen ve sistemik inflamasyonu değerlendirmede kullanılan basit bir biyobelirteçtir. NLO, tam kan sayımından kolayca hesaplanabilmesi ve düşük maliyetli olması nedeniyle klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır(57).

NLO, sistemik inflamasyonu iki farklı immün yanıt üzerinden değerlendirmektedir. Nötrofiller, akut inflamatuar yanıtta görev alan hücrelerdir ve enfeksiyon bölgesine göç ederek patojenlerin eliminasyonunu sağlarlar. Lenfositler ise, adaptif immün yanıtın ana bileşenleridir ve enfeksiyonlara karşı spesifik koruyucu mekanizmalarda görev alırlar. Akut bakteriyel enfeksiyonlarda, nötrofil sayısı artarken lenfosit sayısı azalabilmekte ve bu durum NLO'da belirgin artışa neden olmaktadır(39).

NLO, pnömoni tanısı, şiddet değerlendirmesi ve prognoz tayininde yaygın olarak kullanılmaktadır. Toplum kökenli pnömonili hastalarda yapılan çalışmalarda, yüksek NLO değerleri (>7), artmış pnömoni şiddeti, hastaneye yatış ihtiyacı ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, NLO'nun CURB-65 ve PSI gibi pnömoni şiddet skorlarına ilave prognostik değer sağladığı gösterilmiştir(4).

KOAH alevlenmesi ve pnömoni ayrımında NLO, yardımcı bir belirteçtir. KOAH alevlenmesinde NLO genellikle <7 iken, bakteriyel pnömonide >10 olabilmektedir. Yüksek NLO değerleri (>10), KOAH alevlenmesi olan hastalarda pnömoni varlığını %80-85 duyarlılık ve %75-80 özgüllük ile göstermektedir(42).

NLO'nun antimikrobiyal tedavi yönetimindeki rolü de araştırılmıştır. NLO düzeyinin seri ölçümleri, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır. Tedavi sürecinde NLO değerlerindeki değişimler, klinik iyileşme veya kötüleşme ile korelasyon gösterebilir. NLO'daki anlamlı düşüşler genellikle olumlu tedavi yanıtını gösterirken, yüksek seyreden veya yükselen değerler tedavi başarısızlığı veya komplikasyon gelişimini düşündürebilir(58).

NLO'nun SII ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, SII'nin prognostik değerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum, SII'nin trombosit sayısını da içermesi ve sistemik inflamasyonu daha kapsamlı şekilde değerlendirmesi ile açıklanmaktadır.

Ancak, NLO'nun hesaplanmasının daha basit olması, klinik pratikte kullanım kolaylığı sağlamaktadır(17).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu bölümde araştırmanın modeli, evren ve örneklemi, veri toplama araçları, verilerin toplanması ve verilerin analizi yer almaktadır.

3.1. Araştırmanın Modeli

Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde pnömoni tanısı ile yatırılan hastalarda Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksinin (SII) hasta mortalitesi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Sekonder amaçlar ise izole pnömoni ve KOAH zemininde gelişen pnömoni hastalarında SII ile mortalite ilişkilerinin araştırılıp her iki hastalık grubu için karşılaştırma yapılması ve SII'nin diğer sistemik inflamatuvar indeksler olan NLO-PLO ve prognostik skorlama sistemleri (APACHE-II ve SAPS-II) arasındaki mortaliteyi öngörme korelasyonunun araştırılmasıdır.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın çalışma evrenini Haziran 2023 ve Ocak 2024 tarihleri arasında hastanemiz Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesine pnömoni tanısıyla yatırılan 18 yaş ve üzeri hastalar alınmıştır. Çalışmaya katılacak hasta veya hasta yakınlarından yazılı bilgilendirme onamı alınmıştır.

Dışlanma Kriterleri:

Çalışmadan dışlanan hastalar şunlardır:

- 18 yaşından küçük hastalar
- HIV pozitif olan hastalar
- Otoimmün hastalığı olanlar
- Hematolojik hastalığı olanlar (lösemi, miyelodisplastik sendrom, lenfoma)
- Nötrofil, lenfosit ve trombosit sayımlarında eksik veya hatalı veri olan hastalar
- Yoğun bakımda 24 saatten az kalan hastalar
- Klinik verileri eksik olan hastalar
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayan hastalar

Bu çalışmanın örneklemi Sridhar ve ark. çalışması referans alınarak pnömoni hastalarında SII değerleri ile mortalite arasındaki ilişkinin bulunabilmesi için %80 güçte, %95 güven düzeyinde 25 ölen ve 25 sağ kalan toplamda en az 50 pnömoni tanılı hastanın çalışmaya alınması gerektiği NCSS/PASS istatistik programı ile hesaplanmıştır(59).

Çalışma boyunca toplam 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma takip süreci boyunca birinci günde tüm hastalardan (n=70) veri toplanabilirken, üçüncü günde 67 hasta (%95,7), yedinci günde 57 hasta (%81,4) ve on dördüncü günde 28 hasta (%40,0) değerlendirilebilmiştir. Veri kaybının başlıca nedenleri arasında erken taburculuk ve eksitus nedeniyle hasta takiplerinin yapılamaması yer almaktadır. Hastaların 39'u (%55,7) taburcu edilirken 31'i (%44,3) eksitus olmuştur.

3.3. Veri Toplama Araçları

Hastaların 1, 3, 7 ve 14. günlerde veri kayıt formları doldurulmuştur. Formlar üç bölümden oluşturuldu. Birinci bölümde hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet) ve komorbiditeleri (KOAH, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, böbrek hastalıkları) yer almaktaydı. İkinci bölümde hastaların yatış vital bulguları (sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı, vücut ısısı, oksijen saturasyonu), Glasgow Koma Skalası, pozitif inotrop kullanımı ve yoğun bakımdan çıkış durumları (eksitus veya taburcu) yer almaktaydı. Üçüncü bölümde hastaların yatış, 3, 7 ve 14. gün laboratuvar ve skorlama değerleri yer almaktaydı.

Hastalardan yatış esnasında birinci ve ikinci bölümdeki demografik, klinik bilgiler ve komorbidite verileri ile yatış laboratuvar değerleri kaydedildi. Laboratuvar değerleri şunları içermekteydi: lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit sayısı, C-Reaktif Protein (CRP), prokalsitonin, parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) ve parsiyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) değerleri. Bu değerlerden Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII = trombosit sayısı × nötrofil/lenfosit oranı), Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO), Platelet Lenfosit Oranı (PLO), PaO_2/FiO_2 oranı, APACHE-II ve SAPS-II skorları hesaplandı. Üçüncü, yedinci ve on dördüncü günlerde SII, NLO, PLO, APACHE-II, SAPS-II, PaO_2/FiO_2 oranı, CRP ve prokalsitonin değerleri tekrar kaydedildi.

Hastaların yatış aspirasyon kültürleri ile üst ve alt solunum yolu PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) panelleri gönderilip sonuçları kaydedildi. Mikrobiyolojik tanı sonuçları Gram-pozitif bakteriler, Gram-negatif bakteriler ve viral patojenler olmak üzere üç kategoride değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel İşlemler

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ve GraphPad Prism 9.0 ile yapıldı.

Veriler ortalama ± standart sapma, medyan, interkuartil aralık (IQR), minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu.

İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples t testi (gerektiğinde Welch düzeltmesi kullanılarak), sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testi (Exact p değeri ile) kullanıldı.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson Chi-Square testi ve beklenen frekansların düşük olduğu durumlarda Fisher's Exact Test kullanıldı.

Prognostik belirteçlerin mortaliteyi öngörme performansının değerlendirilmesinde ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi uygulandı ve eğri altında kalan alan (AUC- Area Under the Curve) standart sapma ile birlikte hesaplandı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 70 hasta dahil edilmiş olup bunların 39'u (%55,7) taburcu edilirken 31'i (%44,3) eksitus olmuştur. Çalışma takip süreci ve veri toplama açısından bazı kayıplar yaşanmıştır. Birinci günde tüm hastalardan (n=70) veri toplanabilirken, üçüncü günde 67 hasta (%95,7), yedinci günde 57 hasta (%81,4) ve on dördüncü günde 28 hasta (%40,0) değerlendirilebilmiştir. Veri kaybının başlıca nedenleri arasında erken taburculuk ve eksitus nedeniyle hasta takiplerinin yapılamaması yer almaktadır.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Parametre	Taburcu (n=39)	Eksitus (n=31)	p
Yaş	75	71	0,285[a]
Cinsiyet			
• Erkek	16	24[α]	**0,003[b]**
• Kadın	23	7	
Glasgow Koma Skoru 1.Gün	14	10[β]	**0,005[a]**
Pozitif İnotrop			
• Yok	35	26	0,496[b]
• Var	4	5	
O_2 Saturasyonu 1. Gün	88,15 ± 6,07	84,68 ± 9,59	0,085[c]
PaO_2/FiO_2 1.Gün	176,08 ± 44,90	165,00 ± 44,15	0,304[d]

Tüm değerler ortalama ± standart sapma, n (sayı) ve % (yüzde) olarak verilmiştir
[a]Mann-Whitney U testi
[b]Fisher's Exact Test
[c]Bağımsız t-testi (Welch)
[d]Bağımsız t-testi
[α]p<0.05Fisher's Exact Test exitus gurup lehine
[β]p<0.05 Mann-Whitney U testi exitus olan gurup lehine

Hastaların demografik ve klinik özelliklerine ilişkin veriler Tablo 4.1'de sunuldu. Gruplar arasında yaş, oksijen saturasyonu ve birinci gün PaO_2/FiO_2 oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Buna karşılık, cinsiyet dağılımı

ve Glasgow Koma Skoru açısından gruplar arasında erkek cinsiyet ve daha düşük koma skorları lehine istiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p<0,05$)

Tablo 4.2. Taburcu ve Eksitus Gruplarında SII Değerlerinin Karşılaştırılması

SII Parametresi	Taburcu(n=39)	Eksitus(n=31)	P[a]
SII 1. Gün	5768,8 ± 4581,8	9863,6 ± 10427,7	0,675
SII 3. Gün	4359,8 ± 4924,9	5279,2 ± 4858,8	0,305
SII 7. Gün	4075,3 ± 4246,4	3810,9 ± 3201,3	0,497
SII 14. Gün	4641,7 ± 5658,4	2988,2 ± 2297,7	1,000

Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur
[a]Mann-Whitney U testi.
SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

SII değerlerine ilişkin karşılaştırmalı bulgular Tablo 4.2'de sunuldu. Taburcu ve eksitus grupları arasında SII değerleri açısından birinci, üçüncü, yedinci ve on dördüncü günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p>0,05$)

Tablo 4.3. Hastaların Komorbidite ve Kültür Sonuçları

Parametre	Taburcu (n=39) n	Eksitus (n=31) n	p
Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY)	6	3	0,721[a]
Diabetes Mellitus (DM)	11	11	0,515[b]
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)	12	19[α]	**0,011[b]**
Hipertansiyon (HT)	18	11	0,368[b]
Kültür Pozitifliği (Üreme Var)	6	14[β]	**0,008[b]**

Tüm değerler n (sayı) olarak verilmiştir
[a]Fisher's Exact Test
[b]Pearson Chi-Square testi
[α]$p<0.05$ Pearson Chi-Square testi exitus gurup lehine
[β]$p<0.05$ Pearson Chi-Square testi exitus gurup lehine

Komorbidite ve kültür sonuçlarına ilişkin veriler Tablo 4.3'te sunuldu. KOAH varlığı ve kültür pozitifliği, mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak saptandı ($p<0,05$). Buna karşılık, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon mortalite açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.4. KOAH Durumuna Göre SII ve Mortalite İlişkisi

Parametre	İzole Pnömoni Eksitus (n=12)	KOAH+Pnömoni Eksitus (n=19)	P[a]
SII Gün 1	4287 (3102-8152)	3687 (2567-6810)	0,471
SII Gün 3	3456 (2345-6576)	2871 (2134-6002)	0,305
SII Gün 7	2765 (1987-5686)	3102 (2341-5634)	0,387
SII Gün 14	2987 (1876-4530)	2567 (1987-3701)	0,912

Tüm değerler n (sayı), Medyan ve IQR olarak verilmiştir
SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
IQR: İnterkuartil Aralık
[a]Mann-Whitney U testi

İzole pnömoni ve KOAH+pnömoni gruplarına ilişkin bulgular Tablo 4.4'te sunuldu. Her iki grupta da birinci, üçüncü, yedinci ve on dördüncü günlerde ölçülen SII değerleri benzer düzeylerde olduğu tespit edildi ve istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Mikrobiyolojik Tanı Sonuçları ve Mortalite İlişkisi

	Pozitif / Mortalite n (sayı)	Negatif / Mortalite n (sayı)	p
Aspirasyon Kültürü	20/11	50/20	0,182[a]
Solunum PCR Paneli	26/10	44/21	0,432[a]
Gram-pozitif bakteriler	8 /5	62 /26	0,301[b]
Gram-negatif bakteriler	9 /7[α]	61 /24	**0,044[a]**
Viral patojenler	15 /4	55 /27	0,136[b]

Tüm değerler n (sayı) olarak verilmiştir
[a]Pearson Chi-Square test.
[b]Fisher's Exact Test.
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
[α]p<0.05 Pearson Chi-Square testi pozitif gurup lehine

Mikrobiyolojik test sonuçlarına ilişkin veriler Tablo 4.5'te sunuldu. Mikrobiyolojik test sonuçlarına göre aspirasyon kültür pozitifliği, solunum yolu PCR pozitifliği, Gram-pozitif bakteri varlığı ve viral patojen tespiti ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

Buna karşılık, Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlar ile mortalite arasında gram negatif bakterilerin lehine istatiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05).

Tablo 4.6. Kültür Pozitifliği Durumuna Göre SII Değerlerinin Karşılaştırılması

SII Parametresi	Kültür Negatif (n=50)	Kültür Pozitif (n=20)	p [a]
SII 1. Gün	5714 (2845-12176)	4615 (1789-7885)	0,437
SII 3. Gün	3684 (1543-5858)	2954 (1543-5503)	0,899
SII 7. Gün	3193 (1234-5331)	2381 (1987-4803)	0,274
SII 14. Gün	2986 (1876-6803)	2142 (1876-2948)	0,672

Tüm değerler n (sayı), Medyan ve IQR olarak verilmiştir
[a]Mann-Whitney U test (Exact p değeri).
SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi
IQR: İnterkuartil Aralık

Kültür Pozitifliği Durumuna Göre SII Değerlerinin Karşılaştırılması Tablo 4.6'da sunuldu. Kültür pozitif ve kültür negatif hastalar arasında birinci, üçüncü, yedinci ve on dördüncü günlerde ölçülen SII değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4.7. SII ve Diğer Prognostik Belirteçlerin Mortaliteyi Öngörme Performansı

Test Değişkeni	Zaman	AUC ± SE	P*
SII	1. Gün	0,566 ± 0,115	0,550
	3. Gün	0,546 ± 0,111	0,679
	7. Gün	0,510 ± 0,113	0,927
	14. Gün	0,500 ± 0,117	1,000
NLO	1. Gün	0,571 ± 0,115	0,520
	3. Gün	0,628 ± 0,108	0,251
	7. Gün	0,546 ± 0,113	0,679
	14. Gün	0,571 ± 0,113	0,520
PLO	1. Gün	0,592 ± 0,112	0,408
	3. Gün	0,612 ± 0,108	0,312
	7. Gün	0,429 ± 0,111	0,520
	14. Gün	0,388 ± 0,109	0,312
CRP	1. Gün	0,327 ± 0,105	0,118
	3. Gün	0,444 ± 0,112	0,613
	7. Gün	0,663 ± 0,106	0,141
	14. Gün	**0,740 ± 0,096$^{\alpha}$**	**0,031**
Prokalsitonin	1. Gün	0,321 ± 0,102	0,108
	3. Gün	0,418 ± 0,111	0,462
	7. Gün	0,628 ± 0,109	0,251
	14. Gün	0,615 ± 0,112	0,301
APACHE-II	1. Gün	0,452 ± 0,113	0,662
	3. Gün	0,577 ± 0,111	0,491
	7. Gün	**0,763 ± 0,095$^{\beta}$**	**0,018**
	14. Gün	**0,895 ± 0,070 $^{\beta}$**	**<0,001**
SAPS-II	1. Gün	0,528 ± 0,112	0,800
	3. Gün	**0,735 ± 0,099$^{\delta}$**	**0,035**
	7. Gün	**0,732 ± 0,099$^{\delta}$**	**0,037**
	14. Gün	**0,844 ± 0,073$^{\delta}$**	**0,002**

AUC: Area Under the Curve;
SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi
NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı
PLO: Platelet/Lenfosit Oranı
*Roc analizi
$^{\alpha}$p<0.05 ROC analizi exitus lehine
$^{\beta}$p<0.05 ROC analizi exitus lehine
CRP: C-Reaktif Protein
APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlığın Değerlendirilmesi II
SAPS II: Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Puanı II
SE: standart sapma
$^{\delta}$p<0.05 ROC analizi exitus lehine

SII, NLO, PLO, CRP, Prokalsitonin, APACHE-II ve SAPS-II skorlarının mortalite öngörüsündeki sonuçları Tablo 4.7'de sunuldu.

SII, NLO, Prokalsitonin ve PLO'nun birinci, üçüncü, yedinci, on dördüncü gün değerleri tüm zaman noktalarında istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde, APACHE-II skorunun birinci ve üçüncü gün AUC değerleri ile SAPS-II skorunun birinci gün değeri de istatiksel anlamlılık göstermedi ($p>0,05$).

CRP değerlerinden sadece 14. gün ölçümünde, APACHE-II skoru yedinci günde ve on dördüncü SAPS-II skoru ise üçüncü, yedinci ve on dördüncü günde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalar, uzun süreli hospitalizasyon, yüksek morbidite ve mortalite riski ile karakterize kritik hasta populasyonunu oluşturmaktadır. Pnömoni, yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan ve ciddi sonuçlara yol açabilen enfeksiyöz bir durumdur. Literatürde bildirilen mortalite oranları, hastalığın şiddeti ve hasta populasyonuna bağlı olarak %10 ile %60 arasında değişmektedir(60, 61). Bu nedenle, mortalite riskinin erken ve güvenilir şekilde belirlenmesi, uygun tedavi stratejilerinin planlanması, hasta yönetiminin optimize edilmesi ve sınırlı yoğun bakım kaynaklarının etkin kullanılması açısından kritik önem taşımaktadır.

Son yıllarda, inflamatuvar belirteçlerin prognostik değeri üzerine yapılan araştırmalar hız kazanmıştır. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII), nötrofil, lenfosit ve trombosit sayılarını tek bir formülde birleştirerek sistemik inflamasyon ve immün durumu yansıtan nispeten yeni bir parametredir. SII'nin hesaplanması basit, maliyet-etkin ve rutin laboratuvar testleri ile elde edilebilir özelliklere sahiptir(17, 62). Çeşitli kanser türleri, kardiyovasküler hastalıklar ve COVID-19 gibi farklı hastalık gruplarında prognostik değeri gösterilmiştir(63, 64). Ancak, yoğun bakımda pnömoni hastalarında SII'nin mortalite öngörü değeri konusundaki veriler henüz sınırlıdır ve çelişkili sonuçlar içermektedir.

Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesinde pnömoni tanısı ile yatırılan hastalarda SII'nin mortalite ile ilişkisi ve bu indeksin diğer prognostik belirteçlerle karşılaştırmalı performansı prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza toplam 70 hasta dahil edilmiş olup, mortalite oranı %44,3 (n=31) olarak saptanmıştır. Bu oran, literatürde yoğun bakımda tedavi edilen pnömoni hastalarında bildirilen mortalite oranları ile uyumludur(65, 66). Yüksek mortalite oranı, hasta populasyonumuzun hastalık şiddetini ve kritik durumunu yansıtmaktadır.

Demografik özellikler açısından, taburcu ve eksitus grupları arasında hasta yaşları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgu, ileri yaşın her zaman mortalite için bağımsız risk faktörü olmayabileceğini, hastalığın şiddeti ve eşlik eden

komorbiditelerinse daha belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan, cinsiyet dağılımı açısından erkek hastaların mortalite oranının anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Erkek cinsiyetin pnömonide mortalite için risk faktörü olduğu, geniş kohort çalışmalarında da gösterilmiştir(67, 68). Bu durumun, erkeklerde immün yanıtın farklılıkları, komorbiditelerin daha sık görülmesi ve hormonel etkiler gibi multifaktöriyel nedenlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Glasgow Koma Skalası (GKS), eksitus grubunda anlamlı düşük bulunmuştur . Düşük bilinç düzeyi, hastalık şiddetinin önemli bir göstergesi olup, sepsis ve organ yetmezliği ile ilişkilidir. Li ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde, düşük GKS'nin pnömoni hastalarında mortalite ile güçlü ilişkili olduğu gösterilmiştir(69).

Takip sürecinde veri kaybı yaşanmış olup, 14. günde sadece %40 hastadan veri toplanabilmiştir. Bu durum, erken taburculuk ve eksitus nedeniyle hasta takiplerinin tamamlanamamasından kaynaklanmıştır. Veri kaybı, uzun dönem değerlendirmelerin sınırlılığını oluşturmakla birlikte, yoğun bakım çalışmalarında sık karşılaşılan bir gerçekliktir.

Çalışmamızın temel bulgusu olan SII değerleri takip edilen tüm zaman noktalarında (yatış, 3., 7., 14. günler) taburcu ve eksitus grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. SII değerleri, yatış gününde eksitus grubunda daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ROC analiz sonuçlarımız da SII'nin mortaliteyi öngörme konusunda yetersiz kaldığını göstermiştir; AUC değerleri 0,500-0,566 arasında seyretmiş ve hiçbir zaman noktasında istatistiksel anlamlılığa ulaşılamamıştır.

Bu bulgular, literatürdeki bazı çalışmalarla çelişmektedir. Fois ve arkadaşları, COVID-19 hastalarında yatış SII değerinin hastane içi mortaliteyi öngördüğünü ve AUC değerinin 0,822 olduğunu bildirmişlerdir(19). Acar ve arkadaşları toplum kökenli pnömoni hastalarında yaptığı çalışmada, SII >3551 değerinin 28 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü olduğunu ve prediktif sensitivite ile spesifitenin sırasıyla %63,8 ve %68,1 olduğunu bildirmişlerdir(70).

Öte yandan, bulgularımız son dönemde yayınlanan bazı çalışmalarla paralellik göstermektedir. 2025 yılında yayınlanan bir çalışmada, ağır toplum kökenli pnömoni hastalarında SII'nin tek başına mortalite öngörüsünde yetersiz kaldığı gösterilmiştir(71). İlginç şekilde, aynı çalışmada SII'nin prognostik nutrisyonel indeks (PNI) ile birleştirildiğinde prediktif değerinin önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir. Bu bulgu, SII'nin izole kullanımından ziyade, diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile kombine edildiğinde daha değerli olabileceğini düşündürmektedir.

SII'nin çalışmamızda yetersiz kalmasının birkaç olası nedeni bulunmaktadır. İlk olarak, pnömoni hastalarındaki inflamatuvar yanıt oldukça heterojen ve dinamik bir yapıya sahiptir. SII, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayılarına dayalı bir indeks olup, akut fazda bu hücre popülasyonlarındaki değişimler çok hızlıdır ve birçok faktörden etkilenebilmektedir(72). Yoğun bakım hastalarında sıklıkla uygulanan kortikosteroid tedavisi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, vazopresör desteği ve diğer immünmodülatör tedaviler, bu hücre popülasyonlarını doğrudan etkileyebilmekte ve SII'nin güvenilirliğini azaltabilmektedir.

İkinci olarak, çalışma populasyonumuz karma bir pnömoni grubunu içermektedir. Hem izole pnömoni hem de KOAH zemininde gelişen pnömoni hastaları dahil edilmiştir. KOAH hastalarında kronik inflamasyonun zaten var olması ve bazal inflamatuvar durumun yüksek seyretmesi, SII değerlerinin yorumlanmasını karmaşıklaştırabilmektedir(73).

Çalışmamızda, SII ile birlikte Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO) ve Platelet-Lenfosit Oranı (PLO) gibi basit inflamatuvar indeksler de değerlendirilmiştir. Bu indekslerden hiçbiri mortaliteyi öngörmede istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. NLO için AUC değerleri 0,546-0,628 arasında, PLO için ise 0,388-0,612 arasında seyretmiştir.

Bu bulgular, literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu değildir. Kuikel ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde, NLO'nun toplum kökenli pnömoni hastalarında adverse sonuçları öngörmede değerli olduğu bildirilmiştir(74). Ancak, bu derlemeye dahil edilen çalışmaların çoğu genel hasta populasyonunu içermekte olup, kritik hasta populasyonu ile sınırlı değildir. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında, seri NLO

ölçümlerinin prognostik değeri olduğu, özellikle 3-5. gün ölçümlerinin yatış değerlerine göre daha güvenilir olduğu gösterilmiştir(75). Çalışmamızda 3. gün NLO değeri en yüksek AUC'ye sahip olmakla birlikte, yine de istatistiksel anlamlılığa ulaşılamamıştır. Benzer şekilde, Cakirca ve arkadaşlarının (2023) 827 COVID-19 hastasını içeren çalışmasında, PLO'nun mortalite öngörüsündeki performansı "zayıf veya orta" (fair or weak) olarak değerlendirilmiş ve AUC değerleri 0,800'ün altında bulunmuştur(76). Bu bulgular, PLO'nun prognostik değerinin sınırlı olabileceğini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda en dikkat çekici bulgu, APACHE-II ve SAPS-II gibi geleneksel prognostik skorlama sistemlerinin güçlü performans göstermesidir. APACHE-II skorunun 7. ve 14. günlerde, SAPS-II skorunun ise 3, 7. ve 14. günlerde mortaliteyi öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

APACHE-II'nin 14. gündeki AUC değerinin 0,895'e ulaşması özellikle dikkat çekicidir. Bu bulgu, Knaus ve arkadaşlarının orijinal APACHE-II çalışmasındaki bulgularla uyumludur(22). SAPS-II skorunun da erken dönemden (3. gün) itibaren anlamlı prediktif değere sahip olması, bu skorun dinamik takip ve prognostik değerlendirme için uygun olduğunu desteklemektedir(24).

Bu skorlama sistemlerinin üstünlüğü, çok sayıda fizyolojik parametreyi, yaş, kronik hastalıklar ve organ fonksiyonlarını kapsamlı şekilde değerlendirmelerinden kaynaklanmaktadır. Basit inflamatuvar indekslerden farklı olarak, bu skorlar hastaların global klinik durumunu yansıtmaktadır. Capuzzo ve arkadaşlarının validasyon çalışmasında da, bu skorların farklı hasta populasyonlarında güvenilir performans gösterdiği bildirilmiştir(77).

İnflamatuvar belirteçlerden CRP'nin 14. gün ölçümünün mortaliteyi öngörmede anlamlı bulunması dikkat çekicidir. Bu bulgu, inflamasyonun geç dönem seyrinin ve tedaviye yanıtın prognoz açısından önemli olduğunu göstermektedir. Chalmers ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde, CRP'nin toplum kökenli pnömoni şiddetinin bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir(78).

Çalışmamızda KOAH varlığının mortalite için anlamlı risk faktörü olduğu

saptanmıştır. KOAH hastalarındaki eksitus oranı %61,3 iken, non-KOAH grubunda bu oran %30,8 olarak bulunmuştur. Bu bulgu, literatürle tam uyumludur. Restrepo ve arkadaşlarının geniş kohort çalışmasında, KOAH'ın toplum kökenli pnömoni hastalarında artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(79). Molinos ve arkadaşları da benzer şekilde, KOAH'lı pnömoni hastalarının daha yüksek mortalite oranına sahip olduğunu rapor etmiştir(80).

KOAH zemininde gelişen pnömoni ve izole pnömoni hastalarında SII değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında tüm zaman noktalarında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgu, SII'nin bu iki hasta grubunu ayırt etmede kullanışlı olmadığını göstermektedir ve klinik uygulamada sınırlılık oluşturmaktadır.

Mikrobiyolojik tanı sonuçlarına göre, Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların mortalite ile anlamlı ilişkili olduğu belirlenmiştir. Gram-negatif bakterilerin, özellikle Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii ve Klebsiella pneumoniae gibi dirençli organizmaların yoğun bakımda yüksek mortalite ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir(81, 82). Koulenti ve arkadaşlarının Avrupa çapındaki çalışmasında, Gram-negatif patojenlerin nozokomiyal pnömonilerde dominant olduğu ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(83).

Kültür pozitifliği durumuna göre SII değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, SII'nin mikrobiyolojik tanı varlığında bile ayırt edici olmadığını göstermektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışma ile yoğun bakım ünitesinde pnömoni tanısı ile yatırılan hastalarda Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksinin (SII) mortaliteyi öngörmede tek başına yeterli bir belirteç olmadığını göstermiştir. Benzer şekilde, NLO ve PLO gibi diğer basit inflamatuvar indeksler de mortalite öngörüsünde başarısız olmuştur.

Buna karşılık, APACHE-II ve SAPS-II gibi geleneksel ve kapsamlı prognostik skorlama sistemleri, özellikle yatışın 7. ve 14. günlerinde mortaliteyi öngörmede güçlü ve güvenilir araçlar olarak öne çıkmıştır. APACHE-II'nin geç dönem mortalite öngörüsünde, SAPS-II skorunun da erken dönemden (3. gün) itibaren dinamik hasta takibi ve prognostik değerlendirme için uygunluğu desteklenmiştir.

Komorbidite analizi, KOAH varlığının mortalite için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir. KOAH zemininde gelişen pnömoni hastaları, izole pnömoni hastalarına göre anlamlı derecede yüksek mortalite oranına sahiptir. Ancak, SII değerleri bu iki grubu ayırt etmede başarılı olamamıştır, bu da SII'nin klinik pratikte kullanım alanını sınırlandırmaktadır.

Mikrobiyolojik bulgular, Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların mortalite ile güçlü ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, ampirik antibiyotik tedavisinde Gram-negatif patojenlerin kapsanmasının önemini vurgulamaktadır.

İnflamatuvar belirteçlerden 14. gün CRP değerinin mortaliteyi öngörmede anlamlı bulunması, inflamasyonun geç dönem seyrinin ve tedaviye yanıtın prognoz açısından önemli olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, CRP'nin halen klinik pratikte değerli bir belirteç olduğunu ve dinamik takipte kullanılabileceğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, yoğun bakımda pnömoni hastalarında mortalite öngörüsü için APACHE-II ve SAPS-II gibi kapsamlı, çok değişkenli skorlama sistemleri tercih edilmelidir. Bu sistemler, hastaların global klinik durumunu yansıtan birçok parametreyi bir araya getirerek güvenilir prognostik bilgi sağlamaktadır. SII gibi basit inflamatuvar indekslerin tek başına kullanımı yerine, bu indekslerin geleneksel skorlama sistemlerine

ek olarak veya diğer parametrelerle kombine edilerek kullanılması daha uygun olabilir.

Bu nedenle, SII'yi izole değerlendirmek yerine, kombine skorlama sistemleri geliştirmeye odaklanması önerilmektedir.

Çalışmanın tek merkezli olması ve aynı hastanede diğer yoğun bakımların dahil edilmemesi çalışmayı sınırlandırmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. Med Clin North Am. 2019;103(3):487-501.
2. Cillóniz C, Dominedò C, Magdaleno D, Ferrer M, Gabarrús A, Torres A. Pure Viral Sepsis Secondary to Community-Acquired Pneumonia in Adults: Risk and Prognostic Factors. J Infect Dis. 2019;220(7):1166-71.
3. 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;63(5):e61-e111.
4. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(7):e45-e67.
5. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(5):557-82.
6. Ergan B, Şahin AA, Topeli A. Serum Procalcitonin as a Biomarker for the Prediction of Bacterial Exacerbation and Mortality in Severe COPD Exacerbations Requiring Mechanical Ventilation. Respiration. 2016;91(4):316-24.
7. Restrepo MI, Sibila O, Anzueto A. Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2018;81(3):187-97.
8. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Jama. 2008;300(12):1439-50.
9. Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. Eur Respir J. 2019;54(2).
10. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med. 2016;374(23):2222-34.
11. Faner R, Tal-Singer R, Riley JH, Celli B, Vestbo J, MacNee W, et al. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers. Thorax. 2014;69(7):666-72.
12. Vincent JL, 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. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-10.
13. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. Crit Care. 2020;24(1):287.
14. Bartoletti M, Antonelli M, Bruno Blasi FA, Casagranda I, Chieregato A, Fumagalli R, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: an expert consensus. Clin Chem Lab Med. 2018;56(8):1223-9.
15. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. PLoS One. 2012;7(10):e46561.
16. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. J Infect. 2020;81(1):e6-e12.

17. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 2014;20(23):6212-22.
18. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. J Cancer. 2018;9(18):3295-302.
19. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, et al. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. Molecules. 2020;25(23).
20. Akboga MK, Canpolat U, Yayla C, Ozcan F, Ozeke O, Topaloglu S, et al. Association of Platelet to Lymphocyte Ratio With Inflammation and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. Angiology. 2016;67(1):89-95.
21. Suh B, Shin DW, Kwon HM, Yun JM, Yang HK, Ahn E, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio and ischemic stroke risk in generally healthy adults. PLoS One. 2017;12(8):e0183706.
22. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13(10):818-29.
23. 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;34(5):1297-310.
24. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. Jama. 1993;270(24):2957-63.
25. Moreno RP, Metnitz PG, 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(10):1345-55.
26. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. Crit Care. 2019;23(1):374.
27. Liu Y, Zheng J, Zhang D, Jing L. Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma lactate predict 28-day mortality in patients with sepsis. J Clin Lab Anal. 2019;33(7):e22942.
28. Wang B, Li D, Cheng B, Ying B, Gong Y. The Neutrophil Percentage-to-Albumin Ratio Is Associated with All-Cause Mortality in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. Biomed Res Int. 2020;2020:5687672.
29. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, Wu KM, Xu JB, Peng JJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2017;23(34):6261-72.
30. Shen Y, Huang X, Zhang W. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: interaction effect with disease severity-a retrospective study. BMJ Open. 2019;9(1):e022896.
31. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):25.
32. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. 2020;46(5):854-87.
33. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. N Engl J Med. 2015;373(5):415-27.
34. : World Health Organization; 2019 [Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia.
35. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired

pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Eur Respir J. 2017;50(3).
36. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010;363(12):1107-16.
37. Quinton LJ, Walkey AJ, Mizgerd JP. Integrative Physiology of Pneumonia. Physiol Rev. 2018;98(3):1417-64.
38. José RJ, Periselneris JN, Brown JS. Opportunistic bacterial, viral and fungal infections of the lung. Medicine (Abingdon). 2020;48(6):366-72.
39. Mizgerd JP. Pathogenesis of severe pneumonia: advances and knowledge gaps. Curr Opin Pulm Med. 2017;23(3):193-7.
40. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000;342(18):1334-49.
41. Disease GIfCOL. [Available from: https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/.
42. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations . 2: aetiology. Thorax. 2006;61(3):250-8.
43. Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. Int J Mol Sci. 2019;20(8).
44. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2018;18(3):318-27.
45. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. Lancet. 2019;393(10181):1642-56.
46. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Jr., Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis. 2020;71(4):e1-e36.
47. 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(5):377-82.
48. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(8):e13-64.
49. Vano YA, Oudard S, By MA, Têtu P, Thibault C, Aboudagga H, et al. Optimal cut-off for neutrophil-to-lymphocyte ratio: Fact or Fantasy? A prospective cohort study in metastatic cancer patients. PLoS One. 2018;13(4):e0195042.
50. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). Eur Heart J. 2018;39(38):3499-507.
51. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. Am J Emerg Med. 2021;42:60-9.
52. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. Eur J Clin Invest. 2020;50(5):e13230.
53. Curbelo J, Rajas O, Arnalich B, Galván-Román JM, Luquero-Bueno S, Ortega-Gómez M, et al. Neutrophil Count Percentage and Neutrophil-Lymphocyte Ratio as Prognostic Markers in Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2019;55(9):472-7.

54. Huang H, Wan X, Bai Y, Bian J, Xiong J, Xu Y, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of T stages in hilar cholangiocarcinoma. Cancer Manag Res. 2019;11:5157-62.
55. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic Immune-inflammation Index, Based on Platelet Counts and Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Is Useful for Predicting Prognosis in Small Cell Lung Cancer. Tohoku J Exp Med. 2015;236(4):297-304.
56. Li Y, Zhao K, Wei H, Chen W, Wang W, Jia L, et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. Br J Haematol. 2020;190(1):e24-e7.
57. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? BMC Res Notes. 2017;10(1):12.
58. 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.
59. Mangalesh S, Dudani S, Malik A. The systemic immune-inflammation index in predicting sepsis mortality. Postgrad Med. 2023;135(4):345-51.
60. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. Lancet Respir Med. 2014;2(5):380-6.
61. Wunderink RG, Waterer G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults. Bmj. 2017;358:j2471.
62. Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(43):75381-8.
63. Dziedzic EA, Gąsior JS, Tuzimek A, Paleczny J, Junka A, Dąbrowski M, et al. Investigation of the Associations of Novel Inflammatory Biomarkers-Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)-With the Severity of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome Occurrence. Int J Mol Sci. 2022;23(17).
64. Huang W, Luo J, Wen J, Jiang M. The Relationship Between Systemic Immune Inflammatory Index and Prognosis of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. Front Surg. 2022;9:898304.
65. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellingan G, Ayres JG. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. Crit Care. 2006;10 Suppl 2(Suppl 2):S1.
66. Jeon ET, Lee HJ, Park TY, Jin KN, Ryu B, Lee HW, et al. Machine learning-based prediction of in-ICU mortality in pneumonia patients. Sci Rep. 2023;13(1):11527.
67. Xie K, Guan S, Kong X, Ji W, Du C, Jia M, et al. Predictors of mortality in severe pneumonia patients: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2024;13(1):210.
68. Corica B, Tartaglia F, D'Amico T, Romiti GF, Cangemi R. Sex and gender differences in community-acquired pneumonia. Intern Emerg Med. 2022;17(6):1575-88.
69. Lyu G, Nakayama M. Prediction of respiratory failure risk in patients with pneumonia in the ICU using ensemble learning models. PLoS One. 2023;18(9):e0291711.
70. Acar E, Gokcen H, Demir A, Yildirim B. Comparison of inflammation markers with prediction scores in patients with community-acquired pneumonia. Bratisl Lek Listy. 2021;122(6):418-23.
71. Chen X, Hao L, Zhou Y, Zhang H, Wang H, Yu W. Combined Systemic Immune-Inflammation Index-Prognostic Nutritional Index Score in Evaluating the Prognosis of Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia. J Inflamm Res. 2025;18:7105-14.
72. Karimi A, Shobeiri P, Kulasinghe A, Rezaei N. Novel Systemic Inflammation Markers to Predict COVID-19 Prognosis. Front Immunol. 2021;12:741061.
73. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2009;33(5):1165-85.

74. Kuikel S, Pathak N, Poudel S, Thapa S, Bhattarai SL, Chaudhary G, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcome in patients with community-acquired pneumonia: A systematic review. Health Sci Rep. 2022;5(3):e630.
75. Lee H, Kim I, Kang BH, Um SJ. Prognostic value of serial neutrophil-to-lymphocyte ratio measurements in hospitalized community-acquired pneumonia. PLoS One. 2021;16(4):e0250067.
76. Cakirca G, Cakirca TD, Bindal A, Olcen M. Inflammation-based Indices Predicting Mortality in COVID-19. J Coll Physicians Surg Pak. 2023;33(1):112-4.
77. Capuzzo M, Valpondi V, Sgarbi A, Bortolazzi S, Pavoni V, Gilli G, et al. Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single-center population. Intensive Care Med. 2000;26(12):1779-85.
78. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. Am J Med. 2008;121(3):219-25.
79. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2006;28(2):346-51.
80. Molinos L, Clemente MG, Miranda B, Alvarez C, del Busto B, Cocina BR, et al. Community-acquired pneumonia in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. J Infect. 2009;58(6):417-24.
81. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(11):1999-2006.
82. Ding C, Yang Z, Wang J, Liu X, Cao Y, Pan Y, et al. Prevalence of Pseudomonas aeruginosa and antimicrobial-resistant Pseudomonas aeruginosa in patients with pneumonia in mainland China: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2016;49:119-28.
83. Koulenti D, Xu E, Song A, Sum Mok IY, Karageorgopoulos DE, Armaganidis A, et al. Emerging Treatment Options for Infections by Multidrug-Resistant Gram-Positive Microorganisms. Microorganisms. 2020;8(2).