



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE PNEUMOCYSTİS JİROVECİİ
PNÖMONİSİ GELİŞİMİNİN PREDİSPOZAN FAKTÖRLERİ VE
SONLANIMLARININ ARAŞTIRILMASI**

DR. İFFET BERİL GÖKMEN

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yıldız Okuturlar

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İftihar Köksal

İSTANBUL – 2025



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE PNEUMOCYSTİS JİROVECİİ
PNÖMONİSİ GELİŞİMİNİN PREDİSPOZAN FAKTÖRLERİ VE
SONLANIMLARININ ARAŞTIRILMASI**

DR. İFFET BERİL GÖKMEN

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yıldız Okuturlar

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İftihar Köksal

İSTANBUL – 2025

Ana Bilim Dalı: İç Hastalıkları

Program: Tıpta uzmanlık Programı

Tez Başlığı: Yoğun Bakım Ünitelerinde Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi
Gelişiminin Predispozan Faktörleri ve Sonlanımlarının Araştırılması

Öğrencinin Adı- Soyadı: İffet Beril Gökmen

Savunma Sınavı Tarihi: .././....

Bu belge ile tıpta uzmanlık tezinin incelendiğini ve ilgili mevzuatlara uygun olarak belirlenen gereksinimleri karşıladığını onaylıyorum. Tez, aşağıda imzaları bulunan nihai sınav komitesi önünde sunulmuştur.

İmza

Üye (Tez Danışmanı) Unvanı, Adı- Soyadı

Üye Unvanı, Adı- Soyadı

Üye Unvanı, Adı- Soyadı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışım olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

Ad Soyad

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, mesleği öğreten, eğitimimde değerli katkıları olan başta Ana Bilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Sevgi Şahin hocam olmak üzere tüm hocalarıma,

4 yıllık asistanlık sürecimde olduğu gibi tez sürecimde de mentorlukları ile bana destek olan sayın danışman hocalarım Prof. Dr. Yıldız Okuturlar ve Prof. Dr. İftihar Köksal hocalarıma,

Benden desteğini ve dostluğunu esirgemeyen, her türlü zorluğa beraber katlandığımız, beraber öğrendiğimiz ve geliştirdiğimiz, 4 yıl boyunca yoldaşım olan eş kıdemim Ecem' e

Elimden tutan, çıktığım yolda yalnız bırakmayan, akıl ve vicdanlarıyla örnek olan ve gurur duyabilecekleri bir hekim olabilmek için var gücümle çalışacağım Elif ve Verda ablalarıma,

Varlığıyla her şeyi güzelleştiren, bana rağmen bana olan inancını kaybetmeyen, yanımdayken güç aldığım ve koşulsuzca yanında olacağım canım Çınar' a,

Beni kendilerinden görüp bana işi öğreten, güvenen, evim olan Genel Yoğun Bakım' ın tüm üyelerine,

Öğrenme sürecimde arkamda olduklarını hep hissettiğim, inançlarıyla beni daha da ileriye taşıyan, benimle beraber yol alan Dahili Yoğun Bakım'daki tüm ekip arkadaşlarım ve tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Beni büyüten, yetiştiren, okutan, hekim eden, gurur duyan, yol gösteren aileme teşekkür eder, sonsuz sevgi, saygı ve minnetlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
RESİMLER LİSTESİ	xi
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Tarihçe.....	5
2.2 Epidemiyoloji ve Bulaş	6
2.3 Risk Faktörleri.....	8
2.4 Patogenez.....	10
2.4.1. Morfoloji ve Yaşam Döngüsü.....	10
2.4.2. Atipik Mantar Özellikleri.....	11
2.4.3. Konak Savunması ve İmmünite.....	13
2.5. Tanı.....	15
2.5.1. Klinik Bulgular	15
2.5.2. Laboratuvar Bulguları.....	15
2.5.3. Radyolojik Bulgular.....	16
2.5.4. Mikrobiyolojik Tanı.....	18
2.6. Tedavi.....	20
2.7. Profilaksi	23
3. GEREKÇE VE YÖNTEM.....	27
3.1. Verilerin Toplanması.....	28
3.2. Amaç	29
3.3. Tanımlar	29
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	30
4. BULGULAR.....	32
4.1. Demografik, Klinik Bilgiler ve Yatış Sebepleri.....	32

4.2. Klinik Özellikler.....	41
4.3. Laboratuvar Parametreleri	43
4.4. Koenfeksiyonlara İlişkin Özellikler	46
4.5. Klinik Seyirler	48
4.6. Tek ve Çok Değişkenli Değerlendirmeler.....	54
4.7. İMV Üzerine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi.....	60
4.8. Mortalite Üzerine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi	71
5. TARTIŞMA	80
6. KAYNAKLAR	88



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AIDS	: Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARDS	: Akut Respiratuar Distress Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
Ca	: Kanser
CD	: Farklılaşma Kümesi
CI	: Güven Aralığı
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C Reaktif Protein
CVVHDF	: Sürekli Venövenöz Hemodiyafiltrasyon
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DS	: Çift doz
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HD	: Hemodiyaliz
HFNO	: Yüksek Akımlı Nazal Oksijen
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HT	: Hipertansiyon
IV	: İntravenöz
İMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetersizliği
KCS	: Karaciğer Sirozu
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
KKY	: Konjestif Kalp Yetersizliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz

MAKS	: Maksimum
MIN	: Minimum
MODS	: Multi Organ Disfonksiyonu Sendromu
NIMV	: Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon
OR	: Odds Ratio (Risk Oranı)
Ort	: Ortalama
PCP	: Pneumocystis Pnömonisi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PEEP	: Pozitif Ekspiryum Sonu Basınç
PO	: Per oral
rRNA	: Ribozomal Ribonükleik Asit
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SOT	: Solid Organ Transplantasyonu
Ss	: Standart sapma
SS	: Tek Doz
SVO	: Serebrovasküler Olay
TBC	: Tüberküloz
TM	: Tümör
TMP-SMX	: Trimetoprim Sülfametoksazol
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Solid organ nakli alıcılarında Pneumocystis pnömonisi gelişimi için predispozan faktörler	9
Tablo 2: Yetişkin bireylerde PCP tedavisinde kullanılan tedavi rejimleri.....	22
Tablo 3: PCP profilaksisinde kullanılan tekli ve kombinasyon rejimler	26
Tablo 4: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	35
Tablo 5: İmmünesüpresif hastaların gruplara göre dağılımı ve özellikleri	39
Tablo 6: İmmünesüpresif olmayan vaka grubunda ek hastalıkların dağılımı	40
Tablo 7: Gruplara göre semptomların dağılımı	42
Tablo 8: Tüm hastalarda laboratuvar sonuçlarının dağılımına ilişkin özellikler.....	44
Tablo 9: Gruplara Göre Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması	44
Tablo 10: Radyolojik tutulumla ilişkin özellikler.....	48
Tablo 11: Klinik seyir ve invaziv mekanik ventilasyon ilişkin değerler	49
Tablo 12: Gruplar arası klinik seyir ve yatış sürelerine ilişkin veriler	51
Tablo 13: PCP pozitif olan olguların eşlik eden koenfeksiyon olma durumlarına göre radyolojik tutulumlarının karşılaştırılması	51
Tablo 14: Tedavi ile mortalite ilişkisi.....	52
Tablo 15: PCP (+) Olgularda Semptom-İMV, Semptom-Tanı, Semptom-Tedavi, Semptom-YBÜ, Tedavi-Negatif PCR, Sonlanım Günü, YBÜ' de Kalış ve Hastanede Kalış Sürelerinin İlişkisi	53
Tablo 16: Demografik ve klinik verilerin PCP pozitifliğine etkilerinin tek değişkenli analizi	55
Tablo 17: PCP pozitifliği üzerine etki eden faktörlerin çok değişkenli analizi (Güven aralığı %95)	59
Tablo 18: PCP pozitifliği üzerine etki eden faktörlerin çok değişkenli analizi (Güven aralığı %90)	59
Tablo 19: PCP (+) Grubunda İMV üzerine etkili risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri	62
Tablo 20: PCP (-) grubunda İMV üzerine etkili risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri	67
Tablo 21: Mortalite üzerine etkili demografik risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri	72

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hasta dahil etme ve dışlama akış şeması	28
Şekil 2: Gruplara göre ARDS dağılımı	37
Şekil 3: Tüm hastaların Yoğun Bakım yatış sebebi dağılımları.....	41
Şekil 4: Tüm Hastaların servis yatış sebepleri dağılımı	42
Şekil 5: Gruplara göre öksürük semptomu dağılımı.....	43
Şekil 6: Gruplara göre Beta Glukan dağılımı	46
Şekil 7: Tüm hastalarda koenfeksiyonların dağılımı	46
Şekil 8: Gruplar arası CMV Pnömonisi Sıklığı	47
Şekil 9: Gruplar arası invaziv mekanik ventilasyona ilişkin dağılım	50
Şekil 10: PCP pozitifliği üzerine etki eden faktörlerin çok değişkenli analizi.	60

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: PCP tanılı farklı hastalarda bilateral buzlu cam infiltrasyonu ve infiltratlar gösteren Bilgisayarlı Tomografi ve akciğer grafileri.....17



ÖZET

Yoğun Bakım Ünitelerinde Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi Gelişiminin Predispozan Faktörleri ve Sonlanımlarının Araştırılması

Amaç: Pneumocystis Jirovecii immün sistemi baskılanmış hastalarda pnömoni ve solunum yetmezliğine yol açan atipik bir mantardır. Çalışmamız klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak PCP' den şüphelenilen yoğun bakım hastalarının özelliklerini tanımlamak, hastalığın şiddetini, klinik spektrumunu ve sonuçlarını değerlendirmek ve immünsüpresif gruplar dışındaki popülasyonlarda PCP tanımlanıp tanımlanmadığını anlamak, klinik açıdan kesin ve şüpheli PCP grupları arasındaki klinik değişkenleri değerlendirmek için yürütülmüştür. **Gereç ve yöntem:** Çalışma tek merkezli retrospektif kohort inceleme olarak tasarlandı. Acıbadem Üniversitesi Atakent hastanesinde 1.01.2022- 12.11.2024 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinde yatışları sırasında solunum sıkıntısı, ateş vs. nedenler ile PCP şüphesi oluşan ve solunum yolu örneklerinde PCP PCR testi gönderilen 18 yaş üstü, HIV negatif hastalar dahil edilmiştir. **Bulgular:** Dahil edilen toplam 180 hasta PCP pozitif (n=60) ve negatif (n=120) olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar demografik veriler, semptomlar, klinik spektrum, laboratuvar değerleri, radyolojik bulgular ve sonlanımlar açısından değerlendirildi. Hastalar PCP pozitifliğine etki etmesi muhtemel faktörler, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacına ve mortaliteye yönelik risk faktörleri açısından değerlendirildi. Hastaların %69,4'ü çeşitli nedenler ile immünsüpresyon altındaydı. %86,1 hastada İMV ihtiyacı vardı. Toplam mortalite %82,5 olarak saptandı. Çok değişkenli analizler sonucu ARDS varlığının, semptomdan İMV' ye kadar geçen sürenin, MODS gelişiminin mortaliteyi artırıcı yönde, hastanede kalış süresinin ise mortalite üzerinde azaltıcı yönde etkili olduğu saptandı. İMV uygulaması için risk faktörleri için ise MODS' un ve LDH düzeyi yüksekliğinin anlamlı olduğu gözlemlendi. **Sonuç:** Gözlemlenen hasta ve klinik senaryo çeşitliliği, PCP' nin birçok bağışıklık sistemi baskılanmış hastada şüphelenilmesi gerektiğini ve Pneumocystis 'in tespiti için testler ile klinik değişkenlerin tanı için dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pneumocystis, Pnömoni, Ventilasyon, ARDS, Yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Investigation of Predisposing Factors and Outcomes of Pneumocystis Jirovecii Pneumonia Development in Intensive Care Units

Objective: Pneumocystis Jirovecii is an atypical fungus that causes pneumonia and respiratory failure in immunocompromised patients. Our study was conducted to describe the characteristics of critically ill patients with suspicion of PCP, to evaluate the severity, clinical spectrum and outcomes of the disease, to understand whether PCP has been identified in populations other than immunosuppressed groups, and to evaluate clinical variables between clinically definite and suspected PCP groups.

Material and methods: The study was designed as a single-center retrospective cohort review. HIV negative patients over 18 years of age, who were suspected of PCP due to respiratory distress, fever, etc. during their stay in the intensive care units of Acibadem University Atakent Hospital between 1.01.2022- 12.11.2024 and whose respiratory tract samples were sent for PCP PCR were included. **Results:** A total of 180 patients were divided into 2 groups according to their PCR positivity and were evaluated in terms of demographic data, clinical spectrum, laboratory values, radiological findings and outcomes, factors likely to affect PCP positivity, risk factors IMV need, and mortality. 69.4% of the patients were under immunosuppression for various reasons. 86.1% of the patients required IMV. Total mortality was found to be 82.5%. As a result of analyses, it was found that the presence of ARDS, symptom to IMV interval, and the development of MODS had an increasing effect on mortality, while the duration of hospital stay had a decreasing effect. The risk factors for invasive mechanical ventilation were observed to be MODS and LDH values. **Conclusion:** The diversity of patients and clinical scenarios observed emphasizes that PCP should be suspected in many immunocompromised patients and considered for diagnosis.

Key Words: Pneumocystis, Pneumonia, Ventilation, ARDS, Intensive care Units

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pneumocystis pnömonisi (PCP), Pneumocystis jirovecii 'nin neden olduğu, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir mantar enfeksiyonudur (1). P. jirovecii' nin immün sistemi baskılanmış bir hastada neden olduğu başlıca hastalık interstisyel pnömonidir. Klinik ani başlangıç ile seyredebilir ancak çoğu durumda başlangıçta spesifik olmayan semptomlarla ilerler. (2). HIV pozitif hastaların yanı sıra, solid tümörleri olanlar veya hematolojik malignitesi olanlar, solid organ nakli alıcıları hematopoetik hücre transplantasyonu yapılan hastalarda veya otoimmün ve inflamatuvar hastalığı olup immünomodülatör tedavi alanlar ve primer immün yetmezlik tanısı almış hastalar PCP açısından artmış risk altındadır (3). Tanı ve tedavideki önemli ilerlemelere rağmen, PCP HIV enfeksiyonu olmayan hastalarda önemli bir sorun olmaya devam etmektedir ve solunum yetmezliği hem HIV pozitif PCP hem de HIV olmayan PCP hastalarında yüksek ölüm oranıyla ilişkisini korumaktadır (4).

Genel olarak, HIV enfeksiyonu PCP için yüksek riski oluşturan faktörlerden biri olmaya devam ederken, diğer yatkınlık yaratan durumlara sahip hastalarının genişleyen paydasına karşılık yoğun bakım ünitelerine PCP için tanısal çalışmaya tabi tutulan veya PCP tanısı konulan kritik hastalara özel olarak ayrılmış çalışmaların yetersizliği, hastane ölüm oranları, uzun vadeli sonuçlar ve PCP' nin en şiddetli formlarına sahip hastalar için gereken destekleyici bakımın öngörülerinde belirsizliğe yol açmaktadır. Bu hastalarda PCP' ye yatkınlık oluşturan hastalıkların/durumların dağılımı nadiren araştırılmış ve genellikle küçük, tek merkezli kohortlarda incelenmiş olup bu da bulgulara olan güveni sınırlamıştır (1).

Çalışmamız klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak PCP' den şüphelenilen yoğun bakım hastalarının özelliklerini tanımlamak ve hastaların şiddetini, klinik spektrumunu ve sonuçlarını değerlendirmek ve immünsüpresif gruplar dışındaki hasta popülasyonlarında PCP tanımlanıp tanımlanmadığını anlamak, klinik açıdan kesin ve şüpheli PCP grupları arasında klinik değişkenler olup olmadığını değerlendirmek için yürütülmüştür. Çalışmamızın amacı, PCP' den şüphelenilen yoğun bakım hastalarının özelliklerini tanımlamak ve hastaların şiddetini, klinik spektrumunu ve sonuçlarını

değerlendirmek, yoğun bakım ihtiyacı olan Pneumocystis pnömonileri ile ilişkili demografik ve klinik değişkenleri değerlendirmek, immünsüpresif gruplar dışındaki hasta popülasyonlarında PCP tanımlanıp tanımlanmadığını anlamak, çalışma popülasyonlarında total mortaliteyi tanımlamak, klinik açıdan kesin ve şüpheli PCP grupları arasında klinik değişkenler olup olmadığını değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PCP), tek hücreli mantar *Pneumocystis jirovecii*'nin invazyonu sonucu oluşan fırsatçı bir enfeksiyon hastalığıdır (5). *Pneumocystis jirovecii*, tarihsel süreçte ilk olarak bir protozoan olarak sınıflandırılan ancak ribozomal RNA analizleri sonuçlarına dayanılarak mantarlarla daha fazla benzerlik göstermesi nedeniyle yeniden sınıflandırılan bir ascomycetous mantarıdır (6). *Pneumocystis*, enfekte sıçan akciğerlerinde yaşam formunu bulan parazitolog Antonio Carinii'nin ardından aslen *Pneumocystis carinii* olarak adlandırıldı. Ardından insanlarda pnömoniye neden olan organizmanın ilk insan vakalarını tanımlayan parazitolog Otto Jirovec'in onuruna *Pneumocystis jirovecii* olarak adlandırılmasında değişikliğe gidildi (7).

Pneumocystis jirovecii, ilk olarak 1942 yılında van der Meer ve Brug tarafından bir insan patojeni olarak tanımlanmıştır. Brug, iki bebek ve bir genç yetişkinde görülen üç ölümcül interstisyel pnömoni vakasını tanımlamıştır (8). Bunu 1940'lı yıllarda plazma hücreli pnömonit nedeniyle malnütrisyonu olan bebeklerin akciğerlerinde *Pneumocystis*'in gözlemlenmesi takip etmiştir (9). 1970'lere gelindiğinde, *Pneumocystis* pnömonisi konjenital immün yetmezlik, hematolojik maligniteler, hipogammaglobulinemi hastalarında ve lenfoproliferatif bozuklukların tedavisi için kortikosteroid veya sitotoksik ajanlar alan hastalarda rapor edilmiştir (10, 11). 1980'lerdeki AIDS salgını, AIDS'li hastalarda hastalığın yüksek oranda görülmesi nedeniyle *Pneumocystis* pnömonisine olan ilginin belirgin şekilde artmasına yol açmıştır (12). 1981'de PCP, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından AIDS'i tanımlayan ilk fırsatçı enfeksiyon olmuştur (13).

Pneumocystis jirovecii pnömonisi edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) olan hastalarda en sık görülen yaşamı tehdit edici fırsatçı enfeksiyon etkenlerindedir ancak, AIDS hastalarında PCP insidansı, kemoprofilaksi ve yüksek etkili antiretroviral tedavinin gelişmesi ile büyük ölçüde azalmıştır (4, 14). HIV pozitif hastaların yanı sıra, solid tümörleri olanlar veya hematolojik malignitesi olanlar, solid organ nakli alıcıları (kalp ve kalp akciğer nakillerinde risk en yüksektir, ancak toplam vaka sayısı

baz alındığında en sık böbrek nakli sonrası hastalarda görülmektedir) hematopoetik hücre transplantasyonu yapılan hastalarda (otologdan ziyade allojenik nakilde daha siktir) veya otoimmün ve inflamatuvar hastalığı olup immünomodülatör tedavi alanlar ve primer immün yetmezlik tanısı almış hastalar PCP açısından artmış risk altındadır (3). Tanı ve tedavideki önemli ilerlemelere rağmen, PCP HIV enfeksiyonu olmayan hastalarda önemli bir sorun olmaya devam etmektedir ve solunum yetmezliği hem HIV pozitif PCP hem de HIV olmayan PCP hastalarında yüksek ölüm oranıyla ilişkisini korumaktadır (4).

2.2 Epidemiyoloji ve Bulaş

Pneumocystis jirovecii'nin dünya çapında yayılımı bulunur ve başlıca rezervuarı insanlardır. Başlıca havadaki partiküllerin solunmasıyla bulaşır ve genellikle insandan insana yayılır. İnsandan insana hava yolu ile bulaş olması nazokomiyal enfeksiyonların da gelişebileceği anlamını taşıyabilir (15-17). *P. jirovecii* ile geçici, asemptomatik kolonizasyon, minör immünsüpresyonu olan hastalarda, kronik akciğer hastalığı olanlarda ve hatta normal kişilerde bile ortaya çıkabilir (18). Kistleri çeşitli doğal ortamlarda uzun süre varlığını sürdürebilmektedir. Bu patojene maruz kalma özellikle gelişmiş ülkelerde çok yaygındır ve çocukların %80'inden fazlası 4 yaşına kadar buna karşı antikor geliştirmiştir (2).

Tarihsel olarak, *Pneumocystis* enfeksiyonunun çocukluk döneminde kazanıldığı ve PCP' nin, konakta immünsüpresif durum geliştiğinde latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile meydana geldiği düşünülüyordu. Son zamanlarda, çevresel maruziyet ile ya da PCP' li veya *Pneumocystis* ile kolonize olmuş bireylerden bulaşın de novo enfeksiyona yol açabileceği öngörüldü. Reaktivasyon teorisine göre, *Pneumocystis* çocukluk çağında çevresel maruziyet sıklıkla görülür. Organizma klinik hastalığa neden olmaz ancak konakta barınır ve daha sonra konağın bağışıklık fonksiyonu azalırca reaktivasyona uğrayabilir. Popülasyonda anti-*Pneumocystis* antikorlarının yüksek seroprevalansı, immün yetmezliği olan bebeklerde yüksek PCP oranı ve normal konakçılarda *Pneumocystis*'in saptanması gibi çeşitli kanıtların varlığı latent enfeksiyonun reaktivasyonunun PCP gelişimine katkıda bulunduğu fikrini

desteklemektedir. Pneumocystis 'in belirli bir memeli konağa özgü olması, organizmanın konağıyla birlikte evrimleştiğini de ileri sürmektedir. Bir yandan da insan ve hayvan çalışmaları de novo enfeksiyonunun da meydana geldiğini göstermektedir. De novo enfeksiyonu destekleyen diğer kanıtlar, Pneumocystis' in enfeksiyonu geçirilmesinden sonra tekrarlayan PCP olgularında farklı genotip organizma ile enfeksiyonun kanıtlanmasıdır.

Pneumocystis' in bulaşma mekanizmasının önemli klinik ve halk sağlığı çıkarımları vardır. Örneğin, latent enfeksiyonun yeniden aktif hale gelmesi PCP' nin birincil nedeniyse, kişiden kişiye bulaşma riski düşük olacağından hastane içerisinde PCP' li hastaların izole edilmesi için neden yoktur. Alternatif olarak, kişiden kişiye bulaşma hastalık sürecinin önemli bir bileşeniyse, özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış hastalar olmak üzere enfekte kişilerle temastan kaçınmak önemli olacaktır. Benzer şekilde, Pneumocystis 'in belirli çevresel rezervuarları tespit edilirse, risk altındaki hastalara bu temaslardan kaçınması için önlem almaları tavsiye edilmelidir. Şu anda, PCP şüphesi veya tanısı doğrulanmış hastalar için benimsenmesi gereken enfeksiyon kontrol yaklaşımıyla ilgili sınırlı rehber kaynak bulunmaktadır (19-23).

Şili'de yürütülen bir çalışmada, 8 aylık bebeklerde %50' den fazla oranda ve 2 yaşına gelen çocuklarda ise %85' ten %100' e kadar varan oranlarda Pneumocystis' e karşı antikor seroprevalansı gösterilmiştir. Vargas ve arkadaşlarının, immünokompetan bebeklerde hafif solunum yolu enfeksiyonları sırasında nazofarengeal aspiratlar elde ederek yaptığı bir çalışmada incelenen 74 bebekten 24'ünün (%32) Pneumocystis DNA' sı taşıdığı bulundu. Hafif solunum yolu enfeksiyonu varlığında Pneumocystis kolonizasyonu tespit edilmiş olsa da 67 çocuktan 14'ünün (%21) önceden solunum semptomları olmadan serokonversiyona uğraması, primer enfeksiyonun çocuklarda da asemptomatik olabileceğini düşündürmektedir (24). Sağlıklı bir bağışıklık sisteminin savunma mekanizmaları bu patojenik mikroorganizmaya karşı koyabilir, böylece belirgin hastalık nadiren gelişir. Pneumocystis pnömonisi neredeyse sadece bağışıklık sistemi zayıflamış konaklarda, özellikle de T hücre fonksiyonunun bozulduğu durumlarda ortaya çıktığı görülmüştür (2).

HIV enfeksiyonlu hastaların P. jirovecii 'ye duyarlılığı için en önemli faktör hücre aracılı bağışıklığın durumudur. CD4 lenfositlerinin sayısında ve yüzdesinde belirgin bir azalma Pneumocystis pnömonisi için yüksek riskin işaretidir. Son on yılda, muhtemelen HIV bulaşmasını önlemeye yönelik önlemlerin ve antiretroviral tedavinin gelişiminin sonucu olarak bir insidans düşüşü gözlemlenmiş olsa da PCP, HIV/AIDS popülasyonunda en yaygın ve ciddi fırsatçı enfeksiyonlardan biri olmaya devam etmektedir (25, 26).

2.3 Risk Faktörleri

İrlanda'da 2011-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada hastaneye yatırılan 18 yaş üstü yatan hastalarda yapılan tetkiklerde tespit edilen P. Jirovecii' lerin 36/49'u (%73) PCP olarak kategorize edildi. Toplam 28/36'sı (%78) HIV olmayan hastalardaydı ve bunların 18'i (%64) onkolojik malignitesi olan hastalardı. PCP ile P. jirovecii kolonizasyonunun riski, kemoterapi tedavisi alanlarda 8 kat, HIV tanısı konanlarda 16 kat ve başka bir immünsüpresif ilaca maruz kalanlarda 12 kat daha yüksekti (27). Benzer şekilde Norveç'te Grønseth, Stine ve arkadaşlarının tek merkezde 297 hasta verisi içeren epidemiyolojik çalışmasında PCP örnekleri pozitif saptanan hastalar, P. Jirovecii ve PCP gelişimi ile ilişkili başlıca immünsüpresif durumlarına göre sınıflandırılmış ve sonuçların analizinde hematolojik maligniteler, hastaların üçte birinden fazlasında (%36,0) mevcut olan başlıca yatkınlık oluşturan durumlar olup, bunların arasında en sık görülen non-Hodgkin lenfomalar (%51,4) ikinci en büyük alt popülasyonu solid tümörlü hastaların oluşturduğu (%25,3) ve bunların arasında akciğer kanserinin en sık karşılaşılan primer tümör olduğu saptanmış (%36,0) (28). Renal transplant olgularında yapılan araştırmalarda PCP için risk faktörleri değerlendirildiğinde uzun transplant sonrası profilaksi kullanılmaması, CMV enfeksiyonu varlığı, hasta yaşı ve uzun süreli yatış muhtemel risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (29). Tablo 1' de solid organ transplantasyon alıcılarında yapılan bir çalışmada hastalığa predispozan olarak görülen faktörler listelenmiştir.

Tablo 1: Solid organ nakli alıcılarında Pneumocystis pnömonisi gelişimi için predispozan faktörler (30).

RİSK FAKTÖRLERİ	YORUM
İmmünsüpresif tedaviler	
<ul style="list-style-type: none">• Kortikosteroidler	<ul style="list-style-type: none">• HIV dışı hastalarda retrospektif vaka serilerinde %90' a varan oranda kortikosteroid kullanımı saptandı.• HIV dışı hastalardan oluşan bir seride medyan doz ve tedavi süresi 12 hafta boyunca günde 30 mg prednizon saptandı.
<ul style="list-style-type: none">• Anti lenfosit terapi	<ul style="list-style-type: none">• Anti lenfosit antikoları, nakil sonrası 1-6 aylık dönemde PCP için en yüksek riskle bağlantılıdır.• B, T ve NK (Natural Killer) hücrelerine karşı aktiviteye sahip bir monoklonal antikor olan Alemtuzumab, en yüksek riske sahiptir.
<ul style="list-style-type: none">• Mikofenolat Mofetil	<ul style="list-style-type: none">• Mikofenolat Mofetil' in in vitro ve hayvan modellerinde anti-Pneumocystis etkileri prospektif klinik çalışmalarda doğrulanmamıştır.
<ul style="list-style-type: none">• Kalsinörin İnhibitörleri	<ul style="list-style-type: none">• Böbrek naklinde siklosporin A' nın azatioprinin yerine kullanıldığı tek merkezli çalışmada PCP insidansı %3' ten %9' a yükseldiği görüldü.• Bir retrospektif çalışma, takrolimus bazlı rejimlerde böbrek nakli alıcıları arasında siklosporin A' ya kıyasla daha yüksek bir PCP insidansı olduğunu öne sürdü.
Diğer klinik Faktörler	
<ul style="list-style-type: none">• CMV hastalığı	<ul style="list-style-type: none">• CMV, PCP için bağımsız bir risk faktörü olabilir.• CMV ve PCP ile koenfeksiyon, solid organ transplantasyonunda görülebilir.
<ul style="list-style-type: none">• Allograft rejeksiyonu	<ul style="list-style-type: none">• PCP, transplant alıcılarında immünsüpresyonun yoğunluğuyla ilişkilendirilmiştir.• PCP, akut reddin tedavisi ve atak sayısıyla ilişkilendirilmiştir.
<ul style="list-style-type: none">• Düşük CD4 +T sayısı	<ul style="list-style-type: none">• HIV enfeksiyonunda, PCP riski, CD4+T hücre sayısının <200 hücre/ml veya toplam dolaşımdaki lenfositlerin <%20 olması ile bağlantılıdır.• PCP, kemik iliği nakli alıcılarında, kemoterapi alan solid tümör hastalarında, otoimmün hastalık ve hematolojik malignite hastalarında CD4+T hücre sayısının azalmasıyla bağlantılıdır.• CD4+T hücre lenfopenisi olan transplant hastalarının PCP riski altında olması beklenir.
<ul style="list-style-type: none">• Nötropeniye maruziyet	<ul style="list-style-type: none">• Uzun süreli nötropeni, nakil alıcılarında PCP için potansiyel bir risk faktörüdür.• Etkili profilaksi almayan solid organ nakli alıcılarında, PCP' li diğer nakil alıcılarına yakın mesafede olmak enfeksiyon geliştirme riskini artırabilir.

2.4 Patogenez

2.4.1. Morfoloji ve Yaşam Döngüsü

Pneumocystis 'in yaşam döngüsü trofik form, prekistik form ve kistik formdan oluşur. İn vitro kültürdeki zorluklar nedeniyle, bu yaşam formları morfolojik kriterlere göre tanımlanmıştır (31). Ana iki form olan kist ve trofozoit form arasında başka ara aşamalar olsa da bunlar daha az tanımlanmıştır. Aslında adlandırma olarak, ne "kist" ne de "trofozoit" terimleri diğer mantarların hiçbir yaşam formunu tanımlamak için kullanılmıyor olsa da başta bir protozoan olarak sınıflandırılan Pneumocystis için bu adlandırma kullanılmaya devam etmektedir (32). Yakın zamanda Pneumocystis evrelerinin, genellikle mantar gelişim evrelerine uygulanan terimler kullanılarak yeniden adlandırılması önerildi. Bunun sonucunda, kistler ascus olarak adlandırılmaya başlandı (33).

P. jirovecii' nin yaşam döngüsünün ikiye bölünme ile eşeysiz evre ve eşeyli evreyi içerdiği düşünülmektedir. Çoğu diğer mayanın eşeysiz üreme için kullandığı tomurcuklanma süreci hiçbir Pneumocystis türünde gözlemlenmemiştir (34). Pneumocystis organizmalarının yaşam döngüsünün, çoklu nükleer bölünmelerin sekiz sporun oluşumuna yol açtığı kalın duvarlı kistik bir aşamaya dönüşen ince duvarlı mononükleer varsayılan vejetatif veya trofik bir form içerdiği genellikle kabul edilir. Bu formlar, olgun kistin hücre duvarının en kalın kısmında bulunan önceden oluşturulmuş bir gözenek yoluyla kisti terk eder ve tip-I epitel alveolar hücrelere özel olarak bağlanır ve kistik aşamalara dönüşür. Trofik formdan olgun kiste (sekiz spor içeren) geçiş, üç ardışık sporositik aşama boyunca gerçekleşiyor gibi görünmektedir (33).

Oluşan bu kistler daha sonra döngüyü tekrarlar. İnstrinsik sentetik yollardaki sınırlamalar ve besinler için konağa bağımlılık hakkındaki gözlemler göz önüne alındığında, Pneumocystis büyümesinin farklı konaklarda ve potansiyel olarak farklı bağışıklık defektlerinde değişiklik göstermesi muhtemeldir (35). Yüzeyinde bulunan yüzey projeksiyonları, tübüler uzantılar kist ve trofozoitler üzerinde dallanan bir ağ

oluşturur. Alveolde, Pneumocystis konak hücrelerle etkileşimde bulunan çeşitli glikoproteinler ve proteazlar üretir. Spesifik ve nonspesifik immünoglobulinler, albümin, yüzey aktif madde proteinleri, laminin, fibronektin ve diğer serum ve akciğer proteinleri de organizmanın yüzeyini kaplar (35).

Organizma mantarlarla yakın filogenetik özelliklere sahiptir. Son 20 yıldır ortaya konulan çalışmalarla, Pneumocystis organizmalarının fungal doğasına dair net genetik kanıtlar sağlanmıştır ve bu organizmanın fungus olarak tanımlanmasına yol açmıştır. İlk olarak, P. Jirovecii' nin 16S benzeri rRNA'sı Ascomycota maya rRNA'sı ile güçlü yakınlıklar gösterir. Benzer şekilde, Pneumocystis mitokondriyal rRNA büyük alt birimini kodlayan gen ve diğer yedi sürekli mitokondriyal gen dizisi fungal DNA dizileriyle önemli bir homoloji gösterir (33).

2.4.2. Atipik Mantar Özellikleri

Ancak Pneumocystis çoğu mantarı tipikleştiren özelliklerden farklı özellikler sergiler. Bir örnek, yaygın antifungal ajanlara karşı direncidir (36). Pneumocystis jirovecii mantar olarak sınıflandırıldığından, mikozları tedavi etmek için kullanımda olan ilaçların P. jirovecii pnömonisinin tedavisinde kullanılması düşünülmüştür ancak ergosterol sentezini hedefleyen flukonazol ve hücre zarında bulunan ergosterole bağlanan amfoterisin B gibi azoller de dahil olmak üzere klasik antifungal ilaçların Pneumocystis tedavisinde işe yaramadığı ve beklenmedik bir şekilde, ve Pneumocystis' in bu ilaçlara dirençli olduğu bulundu, bunun muhtemel sebebinin Pneumocystis türlerinin çoğu mantarın hücre zarlarındaki majör sterol olan ergosterol yerine kolesterol bulundurması olduğu düşünüldü (37-41). Genom analizlerine göre Pneumocystis ergosterol biyosentezinde kilit rol oynayan birkaç önemli enzim geninden yoksundur. Yine bu analizlere göre ve deneysel doğrulamalar ile diğer mantarların hücre duvarlarının karakteristik bileşenleri olan dış zincir N-mannanlar (glikoproteinlerin yüksek mannozlu kalıntıları) ve kitin gibi bileşenlerin Pneumocystis' te bulunmadığını ortaya konmuştur (42). P. Jirovecii' nin mantar benzeri bir diğer özelliği, kist formlarının P-1,3-glukanaz içeren bir enzim özütü olan zimoliyaza karşı duyarlılıklarıdır. Bu, P. Jirovecii kistlerinin anilin mavisi boya ile

boyanma özellikleriyle birleştğinde, kist duvarının, -1,3-glukan içerdiğini düşündürmektedir. *P. jirovecii* kistlerinde bu glukanın varlığına dair daha fazla kanıt, PCP' nin fare modellerinde B-1,3-glukan sentez inhibitörlerinin güçlü in vivo anti-*Pneumocystis* aktiviteleridir (43). *Pneumocystis*' in diğer fungal patojenlerden farklı bir başka atipik özelliği ise mantar kültür ortamı ve memeli hücreleriyle birlikte kültürlenme de dahil olmak üzere diğer kültür sistemlerinde organizmanın in vitro olarak çoğaltılamamasıdır (42). Son olarak, *Pneumocystis*' in konağına bağımlılığıyla ilgili bir diğer benzersiz özelliği, konakçı türlerine adaptasyonu ve olası birlikte evrimleşmesidir; bunun bir sonucu olarak, her *Pneumocystis* türü yalnızca bir konak türünü enfekte ediyor ve farklı türde bir konakta enfeksiyon oluşturamıyor olarak görülmektedir (44). *Pneumocystis*' in konağına yüksek düzeyde bağımlılık, kesin konak türü özgüllüğü ve konağı ile olası birlikte evrimleşme dahil olmak üzere mevcut kanıtlara dayalı özellikleri normalde çoğalma ve gelişme için belirli bir memeli konağına ihtiyaç duymadan çevrede bulunan diğer mantar patojenlerinin özelliklerinden çarpıcı biçimde farklıdır (45).

Pneumocystis ile enfekte olmuş ve glukan sentaz inhibitörleri ile tedavi edilen fareler üzerinde yapılan çalışmalar, kistin yeni konakçılara bulaşmadan sorumlu enfeksiyöz form olduğunu göstermiştir (46). İnhalasyondan sonra, kistlerin muhtemelen alveollere yerleştiği ve daha sonra trofik formlara dönüşerek tip 1 alveolar hücrelere tutunan ve yaşam döngüsünü tekrar başlatan sporları serbest bıraktığı varsayılmaktadır (45).

Alveolar epitel, tip I ve tip II pnömositlerden oluşur. Tip I hücreler, alveolar yüzey alanının yaklaşık %96' sını kaplar ve öncelikli olarak gaz değişiminden sorumludur. Tip II hücreler alveoldeki salgı hücresi olarak kabul edilir ve sürfaktan proteinleri ve fosfolipitlerin üretimi için gereklidir (47). PCP patogenezindeki ilk olay, organizmaların tip I alveolar epitel hücrelerine öncelikli olarak bağlanmasıdır. Bağlanma sürecinde adheziv proteinler, glikoproteinler ve lektinler tarafından aracılık edilebilir. PCP enfeksiyonu geliştikçe, alveolar-kapiller membran bariyeri bozulur. Konak epitel hücrelerindeki yaralanma, başlangıçta subepitelyal bleblerin oluşumu ve pik enfeksiyon sırasında bazal membranın kaybolması ile ortaya çıkar. Bunun sonucu

olarak epitelyal hücreler ölür. PCP' nin şiddetli vakalarında, alveoler kapiller bariyer, doku invazyonu ve diseminasyonuna izin verecek kadar bozulmuştur. Pulmoner sürfaktan kaynağı olarak, tip II alveolar hücre gaz değişimini gerçekleştirmek için gerekli olan alveollerin yapısal bütünlüğünü korur. Pulmoner sürfaktanın bozulması, alveolar dolum süreci ve mikroatelektazi ile ilişkili ventilasyon/perfüzyon uyumsuzlukları nedeniyle gözlenen hipoksemiye yol açabilir. Çalışmalar, Pneumocystis' in sürfaktan ve proteinlerine bağlanarak sürfaktan ile etkileşime girebileceğini, sürfaktan düzelerini değiştirebileceğini, fosfolipit bileşimini değiştirebileceğini ve sürfaktan işlevine müdahale edebileceğini göstermiştir (48). Büyük agregat fosfolipitler PCP sırasında belirgin şekilde azalır, bu da klinik pnömoni sırasında alveoler yüzey geriliminin artması ve akciğer kompliyansının azalmasıyla ilişkilidir. Sürfaktan protein ekspresyonu üzerindeki etki daha da karmaşıktır (49).

2.4.3. Konak Savunması ve İmmünite

CD4 + T hücrelerinin azalması HIV enfeksiyonunun belirleyici özelliğidir ve AIDS salgınının başlarında CD4 + T hücrelerinde kalitatif ve kantitatif defektlerin PCP gelişimiyle ilişkili olduğu fark edilmiştir. Yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi ile immünolojik yeniden yapılanma CD4 + T hücrelerini yeniler ve Pneumocystis pnömonisi riskini azaltır. CD4+ T lenfosit, PCP enfeksiyonuna karşı konak yanıtının temel taşıdır (48). CD4+ T hücreleri konak savunmasında organizmaları ortadan kaldıracaktır, ancak aynı zamanda konağın ölümüyle sonuçlanan hiperinflamatuvar yanıtlara da yol açabilir. Birden fazla gözlem, PCP sırasında akciğerde oluşan hasara pulmoner inflamasyon yanıtının organizmanın doğrudan etkilerinden daha güçlü bir şekilde katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu iddia, PCP sırasında ek kortikosteroid tedavisinin gözlemlenen klinik faydasıyla daha da desteklenmektedir. Son araştırmalar hem doğal hem de adaptif bağışıklık tepkilerinin Pneumocystis enfeksiyonuyla ilişkili bu akciğer hasarına katkıda bulunduğunu göstermektedir (31). Bu paradoksun varlığı yakın zamanda CD25 ekspresyonu gösteren T düzenleyici hücrelerin incelenmesiyle aydınlatıldı. CD4+ T hücre eksikliği enfeksiyona yol açsa da farelerde yapılan çalışmalarda mononükleer hücrelerle perivasküler infiltrasyon, CD8+ T alveolit ve farelerde makrofajların aktivasyonunu içeren aşırı bir inflamatuvar yanıtı engellemez.

Bu nedenle, CD4+ T lenfositlerin varlığı, P. Jirovecii 'ye karşı etkili konak direnci, lenfositlerin uygun şekilde çoğalması ve ardından P. Jirovecii organizmalarının temizlenmesi için gereklidir (48). CD4+ T hücrelerinin aksine, CD8+ T hücrelerinin insanlarda Pneumocystis' e karşı konak savunmasında önemli bir rol oynadığını gösteren kanıtlar henüz net olarak geliştirilmemiştir. Hayvan modellerinde, CD8+T hücrelerinin faydalı ve zararlı etkileri daha iyi araştırılmış, ancak daha tartışmalıdır. CD4 +T hücrelerinde olduğu gibi, hangi CD8+ T hücresi popülasyonlarının konakçıyı enfeksiyona karşı koruyucu olduğu ve hangilerinin ciddi akciğer hasarına yol açan yolları tetiklediğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (31). Antikorlar enfeksiyonun erken dönemlerinde gelişir ve insanlarda en yüksek titreler febril evrede elde edilir (50). HIV enfeksiyonu sırasında oluşan B hücresi fonksiyonlarındaki değişiklikler yaygın olarak belgelenmiştir ve hipergammaglobulinemi, B hücresi aktivasyon belirteçlerinin artan ekspresyonu, apoptoza karşı artan duyarlılık ve antijenik uyarıya karşı azalan yanıtları içerir (51).

Alveolar makrofajların Pneumocystis' e bağlandığı, fagosite ettiği ve parçaladığı bilinmektedir. Fagositoza ek olarak, makrofajların Pneumocystis enfeksiyonu sırasında zengin bir TNF kaynağı olduğu gösterilmiştir. PCP ile ilişkili diğer sitokinler ve olası inflamatuvar mediatörler arasında interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6), interferon gama (IFN- γ), granülosit makrofaj-koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve eikozanoidler bulunur. Giderek artan kanıtlar, makrofajların organizmalara karşı inflamatuvar yanıtlarının büyük ölçüde Pneumocystis β -glukanlarının akciğer hücreleriyle etkileşimleri tarafından başlatıldığını göstermektedir. Elektron mikroskopisi makrofajların Pneumocystis' e doğru hareket ettiğini, psödopodlar uzattığını ve hem trofozoitleri hem de kistleri fagosite ettiğini ortaya koymuştur. Pneumocystis' in alveoler epitel hücreleriyle etkileşimi, organizmanın çoğalmasını ve enfeksiyonunu kolaylaştıran seçici kinaz sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla organizmanın çoğalmasını spesifik olarak uyarır (31, 52-55). PCP' li hastalardan alınan biyopsi örneklerinin histolojik incelemesi inflamasyon, interstisyel fibroz ve tip 1 alveolar epitel hücrelerinin erozyonu göstermiştir, Klasik histolojik görünümü ise alveoller içinde köpüklü eozinofilik eksüdatları içerir (56, 57).

2.5. Tanı

2.5.1. Klinik Bulgular

Pneumocystis jirovecii, sadece nadir görülen dissemine vakaları olan neredeyse zorunlu bir alveolar patojendir (58). P. jirovecii' nin immün sistemi baskılanmış bir hastada neden olduğu başlıca hastalık interstisyel pnömonidir. Pneumocystis pnömonisinin belirgin klinik özellikleri ateş, takipne, dispne ve öksürüktür. Bu belirti ve semptomların şiddeti kişiden kişiye değişebilir. Klinik ani başlangıç ile seyredebilir ancak çoğu durumda başlangıçta spesifik olmayan semptomlarla sinsi ilerler, (örn. hafif öksürük, dispne, iştahsızlık, ishal ve kilo kaybı). Bazı hastalarda ateş yüksekliği görülmeyebilir. Bozulmuş gaz alışverişi ve buna bağlı düşük paO₂ sebebiyle ciddi takipne gelişebilir (2).

HIV ile enfekte kişilerde Pneumocystis pnömonisinin klinik prezantasyonu, diğer bağışıklık baskılanmış kişilerdeki prezantasyonundan farklıdır. Genel olarak, HIV enfeksiyonlu kişilerde, diğer bağışıklık sistemi baskılanmış kişilere göre subakut bir seyir ve daha uzun semptom süresi görülür (55). İki grubu karşılaştıran çalışmalar, HIV enfeksiyonlu hastaların daha yüksek arteriyel oksijen gradyanı ve daha düşük alveoler-arteriyel oksijen gradyanı gelişimi olduğunu bulmuştur. HIV negatif hastalarda PCP daha şiddetli ve daha sık solunum yetmezliğine ilerler niteliktedir ve fulminan hastalığın yönetiminde mekanik ventilasyon uygulamaları gerekli olabilir. Bu durum daha düşük mantar yüküyle ancak güçlü bir bağışıklık sistemi tepkisiyle ilişkilidir ve günler içerisinde ciddi semptomlara yol açar (31, 35, 59).

2.5.2. Laboratuvar Bulguları

PCP' nin varsayımsal tanısında spesifik olmayan göstergeler kullanılır. Pneumocystis pnömonisinde sıklıkla görülen laboratuvar anormallikleri arasında artmış Laktik dehidrogenaz yüksekliği vardır. Genellikle LDH seviyeleri 300 IU/ml' nin üzerindedir ancak HIV pozitif popülasyonun dışında, LDH değerleri değişken duyarlılıkla (solid tümörlerde %50; bağ dokusu bozukluklarında %89) ve özgüllükle

(hematolojik malignitede %29; solid tümörlerde %77) ilişkilidir. Hipoksemi, yüksek bir PaO₂-PAO₂ gradyanı ile görülür; tedavinin başlangıcında 30 mm Hg'nin üzerindeki gradyanlar, yüksek bir mortalite ile ilişkilidir. Serum albümini düşük olabilir. HIV hastalarında CD4 sayısı sıklıkla düşüktür. (<200 hücre mm³). AIDS hastalarında yüksek plazma HIV RNA konsantrasyonu Pneumocystis pnömonisini ve diğer fırsatçı enfeksiyonları güçlü bir şekilde predikte eder.

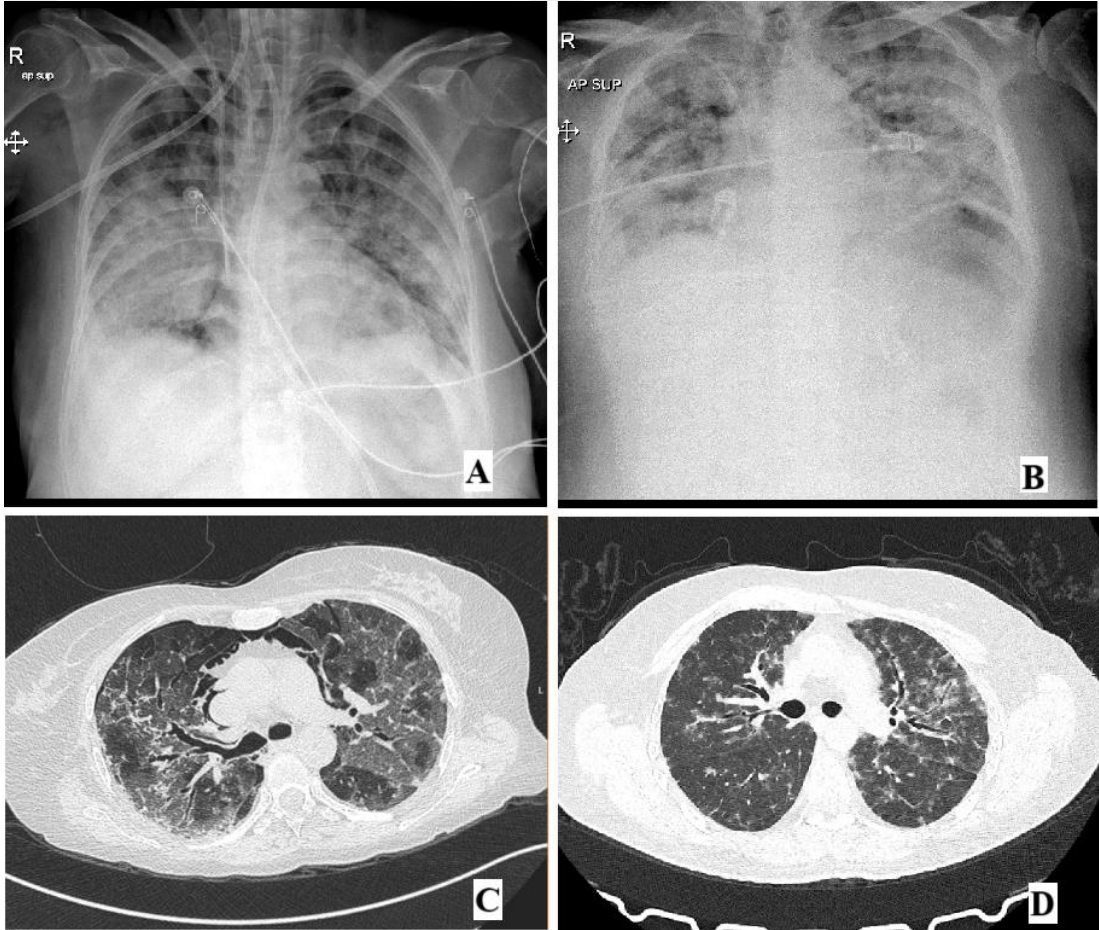
β -D-glukan, *P. jirovecii*'nin ve tıbbi öneme sahip diğer birçok mantarın, özellikle mantar hastalıklarının en sık nedenleri olan *Aspergillus* türleri ve *Candida* türleri dahil olmak üzere, başlıca hücre duvarı polisakaritidir; dolayısıyla bir “pan-fungal” belirteç olarak kabul edilir (60). β -D-glukan (BDG) testi, daha düşük özgüllüğe (<%80) sahip iken yüksek bir duyarlılığa (> %90) sahiptir. BDG konsantrasyonları PCP'li hastalarda tipik olarak yüksek olsa da (>500 pg/ml), diğer mantar enfeksiyonları yüksek BDG konsantrasyonları sağlayabilir. Tersine, yüksek bir duyarlılığı korumak için yaklaşık 100 pg/ml'lik bir eşik gereklidir (61).

Serum prokalsitonin konsantrasyonları sıklıkla yüksektir ancak tanısal olarak yararlı değildir. Proinflamatuvar bir belirteç olan prokalsitonin düzeylerinin hastalığın şiddeti ile orantılı olması beklenir. PCP ile ilişkili prokalsitonin düzeyleri bakteriyel pnömoniler ve tüberküloz ile karşılaştırıldığında daha düşük olabilir. CRP PCP' de normal olabilir ve bu nedenle enfeksiyonu dışlamak için kullanılamaz (2, 3, 35, 62).

2.5.3. Radyolojik Bulgular

Pneumocystis pnömonisinin radyografik görünümü klasik olarak difüz yamalı konsolidatif ve buzlu cam opasiteleri olan bilateral interstisyel pnömonidir. PCP kaviter veya nodüler özellikler ile atipik özellikler gösterebilir; atipik özellikler CMV veya adenovirüs gibi eş zamanlı enfeksiyonlarla artar. Genel olarak, PCP için hiçbir radyografik bulgu patognomonik değildir ve radyografik benzer patolojiler mevcuttur. Bunlara mTOR inhibitörleriyle ilişkili ilaç kaynaklı pnömonit, immün kontrol noktası inhibitörü tedavisiyle ilişkili pnömonit dahildir ancak bunlarla sınırlı değildir (63). Erken dönemde normal veya sadece hafif parankimal infiltratlara da sahip olabilirler. En erken infiltratlar perihiler olup, akciğerin apikal kısımlarına ulaşmadan önce

periferik olarak ilerler. Daha sonra yaygın, simetrik, interstisyel infiltratlar oldukça tipiktir (2). Diğer bulgular arasında nodüller, kistik lezyonlar, pnömotoraks ve pnömomediastinum bulunurken, az oranda ve unilateral prezantasyon da görülebilir (Resim 1). Kistler, kendiliğinden oluşan pnömotoraksın artan sıklığıyla ilişkilidir. HIV olmayan immünokompromize PCP hastalarında, konsolidasyon belirtileri BT' de konağın immün yanıtının oluşturduğu hasara bağlı daha sık tespit edilirken ve kistik değişiklikler HIV pozitif PCP hastalarına göre daha az sıklıkta tespit edilir (64). Bilgisayarlı tomografik görüntüleme, PCP tanısına yardımcı olmak için en uygun radyolojik incelemedir ve hastalığın erken evrelerinde, röntgenografik incelemeler normal olsa bile, düşünülmelidir (3).



Resim 1: PCP tanılı farklı hastalarda bilateral buzlu cam infiltrasyonu ve infiltratlar gösteren Bilgisayarlı Tomografi ve akciğer grafileri. Resim 1A: Bilateral yamasal infiltrasyon ve konsolidasyonlar. Resim 1B: ARDS tanılı bir hastada bilateral yamasal buzlu cam infiltrasyonları. Resim 1C: Bilateral buzlu cam infiltrasyonu ve pnömomediastinum. Resim 1D: Bilateral nodüler tarzda konsolide alanlar.

2.5.4. Mikrobiyolojik Tanı

2.5.4.1. Mikroskopik İnceleme Yöntemleri

Pneumocystis jirovecii'nin in vitro kültürü son derece zor olduğundan, tanı geleneksel olarak klinik semptomlara, radyografik bulgulara ve bronkoalveolar lavaj sıvısı veya indüklenmiş balgam gibi akciğer örneklerinin boyanmasıyla organizmaların görselleştirilmesi yoluyla doğrulanmasına dayanmaktadır. Ancak, bu boyama yöntemlerinin PCP'yi tespit etmede düşük duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir ve PCP tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), döngü aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP) ve daha az invaziv örneklerde antikör-antijen testi gibi yeni moleküler yöntemler geliştirilmiştir (7).

Hem geleneksel polikrom boyalar hem de *Pneumocystis*'e karşı monoklonal antikörler aracılığıyla immünofloresan boyama, ayrıca doğrudan immünofloresan antikörler (DFA) kullanılır. Geleneksel boyalar arasında Gomori metenamin gümüşü (GMS), toluidin-mavisi O, kalkoflor beyazı ve kistlerin hücre duvarını boyayan Gram-Weigert bulunur. Diğer mevcut boyalar (Giemsa, Diff-Quik ve Wright) sporozoitleri ve trofozoitleri tespit eder ancak kist duvarını boyamaz (7). Standart mikroskopik inceleme oldukça öznel ve bu, özgüllüğü ve duyarlılığı etkileyebilir. Bunlar, altta yatan duruma ve örnekleme kalitesine göre değişecek olan mantar yüküne bağlıdır. Hem ascus hem de trofik formları hedef alan floresanla etiketlenmiş monoklonal antikörler kullanan immünofloresan (IF) mikroskopisi, geleneksel mikroskopinin yerini almıştır ve üstün duyarlılık sağlayarak önerilir. Tanıyı doğrulamak için mevcut altın standart halen klinik örneklerde, genellikle solunum örnekleri olmak üzere, askosporlar ve *Pneumocystis*'in trofik formlarını içeren kistlerin histolojik ve/veya mikroskopik olarak tanımlanmasıdır (60, 65).

2.5.4.2. PCR Testi

Pneumocystis'in saptanmasına yönelik PCR bazlı amplifikasyon analizleri 1990'larda kullanılmaya başlandı ve DFA ile karşılaştırıldığında daha yüksek

hassasiyete olanak sağladı. Boyama yöntemleri artık büyük ölçüde yerini, *P. jirovecii* 'ye özgü genleri hedef alan yarı veya tam kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanan son derece hassas moleküler tekniklere bırakmıştır (66). PCP PCR, geleneksel yöntemlere kıyasla gelişmiş duyarlılık sağlar; meta analizler %97 duyarlılık ve %99 negatif öngörü değeri göstermektedir (67). İnsan *Pneumocystis* MSG, mitokondriyal büyük alt birim (mtlsu) rRNA ve internal transkripsiyonlu aralayıcı (ITS) bölge genlerini çoğaltmak için yapılan testler de dahil olmak üzere, olası *Pneumocystis* pnömonisi tanı testleri olarak çeşitli PCR testleri geliştirilmiştir. Ancak bu PCR analizleri, nispeten kararlı olan ve hücre ölümünden sonra belirsiz bir süre varlığına devam edebilen insan *Pneumocystis* DNA' sını çoğaltır. Bu nedenle, bu analizlerden biriyle *Pneumocystis* DNA' sının tespiti, organizmanın canlılığı veya enfektivitesi hakkında hiçbir bilgi sağlamaz. Enfeksiyon ve kolonizasyon arasında ayırım yapamaz ve bu da daha yüksek oranda yanlış pozitif analizlere yol açar; ayrıca, analiz hassasiyeti gen hedef seçimine bağlıdır. Buna karşılık, RNA, özellikle mRNA, DNA'dan çok daha az kararlıdır ve hücre ölümünden sonra endojen RNAazlar tarafından hızla parçalanır. Sonuç olarak, *Pneumocystis* mRNA'sının tespiti, organizmanın canlılığının tespiti için daha güvenilir bir yöntem olabilir (6, 31). *P. jirovecii* kopya sayısının tanımlanmış üst ve alt kantitasyon eşiklerine sahip kantitatif PCR (qPCR), gerçek enfeksiyonu kolonizasyondan ayırmak için kullanılabilir. Ancak, belirsiz klinik öneme sahip değerlerde ara bir bölge kalabilir. Ayrıca, bu kantitasyon eşikleri farklı hasta popülasyonları arasında değişecektir (68).

PCP tanısı için mevcut altın standart örnek, en yüksek kaliteli solunum örneği olarak kabul edilen BAL' dır ancak üst solunum yolu örnekleri (balgam, indüklenmiş balgam, oral yıkama sıvıları ve nazofarengeal aspiratlar) test için kullanılabilir. HIV enfeksiyonu olmayan PCP' li hastalarda organizma yükü genellikle daha az olduğundan, balgam daha az bilgi verebilir ve BAL ile bronkoskopi daha yüksek verime sahiptir. Ancak, standartlaştırılmış bir örnekleme tekniğinin olmaması test performansını etkileyebilir. Özellikle indüklenmiş balgam örneğinde PCR gibi tespit yöntemleri kullanıldığında %85-100 duyarlılığa sahip olduğu ve BAL sonuçlarıyla iyi uyum sağladığı bulunmuştur. 322 kişiyi kapsayan bir meta-analize göre, indüklenmiş balgamda immünofloresan boyama performansının düşük yaygınlık durumlarında

(<%10 yaygınlık)>%95 negatif prediktif değerine sahip olduğu bulunmuştur ve bu da PCP' yi dışlamak için negatif bir testin yeterli olduğu anlamına gelir. Ancak, yüksek yaygınlık bölgelerinde ve PCP' den yüksek şüphelenilen vakalarda, negatif indüklenmiş balgam sonuçları elde edildiğinde BAL ile bronkoskopi yapılmalıdır. (7, 35).

PCR testi aynı zamanda prognozu belirlemek için kullanılmıştır. Başlangıçta PCR pozitif olan solunum yetmezliği olan 81 HIV negatif PCP hastasının yer aldığı bir çalışmada, enfeksiyonun temizlenmesini belirlemek ve prognozu tahmin etmek için haftalık PCR testi yapılmıştır ve PCR negatifliği iyi prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (69).

2.6. Tedavi

HIV pozitif ve HIV dışı immün sistemi baskılanmış hastalarda PCP için birinci basamak tedavi, altta yatan durumdan bağımsız olarak, genellikle 3 haftaya kadar intravenöz TMP/SMX' tir (15–20 mg/kg TMP; 75–100 mg/kg SMX/gün). Tedavi süresi üç haftadır, ancak hastalığın şiddetine, ilaç seçimine, immün yetmezliğe, önceki enfeksiyona ve tedavinin erken başlatılmasına ve hastanın iyileşmesine bağlı değişkenlik gösterir ve bu parametrelere bağlı olarak daha uzun süreler kullanılabilir (70, 71). Trimetoprim dihidrofolat redüktazı (DHFR) inhibe ederken, sülfametoksazol, diğer sülfam ve sülfon ajanları (dapson ve sülfadoksin) gibi, de novo folik asit sentezinde önemli bir enzim olan dihidropteroat sentazı (DHPS) inhibe eder (59). Bu ilacın doku penetrasyonu mükemmeldir ve karşılaştırılabilir serum seviyelerine ulaşan intravenöz ve oral formülasyonları mevcuttur (31).

Hematoloji hastalarında PCP tedavisine yönelik öneriler ECIL tarafından sağlanmıştır ve PCP' li tüm HIV negatif hastalar için geçerliliği olduğu kabul edilir. Hastalığın prezantasyonunun genellikle şiddetli olması ve gecikmelerin yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacını artırması ve daha yüksek mortaliteye yol açması nedeniyle tedaviye başlangıç hızlı olmalıdır. Dispne, öksürük, ateş, hipoksemi ve göğüs ağrısı gibi klinik belirtileri olan risk altındaki hastalarda, tipik toraks radyolojisi

ve yüksek ancak açıklanamayan serum LDH konsantrasyonu varlığında tedaviye başlanması önerilir (59).

Hematolojik malignitesi olan hastalar ve PCP' li SOT alıcıları yavaş yanıt verebilir ve tedavinin ilk birkaç gününde klinik olarak kötüleşebilir. 8 günlük tedaviden sonra klinik iyileşme olmazsa, tedavi başarısızlığı düşünülmelidir. Klinik başarısızlık, Pneumocystis tedavisinin en az 4-8 gününden sonra azalmış arteriyel oksijen saturasyonu ile belgelenen solunum fonksiyonunda iyileşme olmaması veya kötüleşme olarak tanımlanır. İlk 3-5 günde erken ve geri dönüşümlü bozulma tipiktir ve klinisyenler iyileşme olmaması nedeniyle tedaviyi değiştirmeden önce en az 4-8 gün beklemelidir (72). Alternatif rejimler hastalığın şiddetine ve altta yatan duruma bağlı olabilir ve bu faktörler ayrıca kortikosteroidlerin kullanılıp kullanılmayacağını belirler (71).

PCP tedavisinde yararlı olabilecek başka ajanlar da vardır. Kronik kortikosteroid kullanımı immünsüpresyona yol açabilse ve PCP için bir risk faktörü olsa da solunum yetmezliği ve ölüm olasılığını azaltmak için kortikosteroidler TMP/SMX ile birlikte kullanılabilir. Kortikosteroidler akut P. jirovecii enfeksiyonuyla ilişkili akut inflamatuvar süreci baskılayabilir (68, 73). Orta ila şiddetli hastalığı olan SOT hastalarında, tanıdan sonraki 72 saat içinde 5-7 gün boyunca günde iki kez 40-60 mg prednizon verilmesi ve bağışıklık yeniden yapılanmasına bağlı pnömonitin önlenmesi amacıyla sonraki 7-14 gün içinde dozun kademeli olarak azaltılması önerilmiştir (30). HIV hastalarında orta ila şiddetli PCP semptomları olan kişilerde kortikosteroid kullanımının yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır ancak, PCP' li HIV negatif hastalarda girişimsel çalışmalar yapılmamıştır ve birkaç retrospektif çalışmanın sonuçları çelişkilidir. Önceki iki çalışma, şiddetli PCP' li HIV olmayan hastalarda ek kortikosteroid tedavisinin hastane içi mortaliteyi azaltmada başarısız olduğunu gösterdi. Benzer şekilde Lemiale ve arkadaşları şiddetli PCP' li 139 HIV olmayan yoğun bakım hastasının birleştirilmiş analizini gerçekleştirdi ve yüksek doz steroid tedavisinin (≥ 1 mg/kg/gün prednizon eşdeğeri) yoğun bakım mortalitesinin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu buldu. Ancak, Pareja ve arkadaşları retrospektif bir çalışmada, günlük 60 mg veya daha fazla prednizon dozunun, daha düşük prednizon

dozlarından daha iyi bir sağkalımla sonuçlandığını bildirmiştir. Bu nedenle, PCP' li HIV olmayan bir hasta için kortikosteroid ekleme kararı, özellikle hipoksemi mevcutsa, kişiselleştirilmelidir. Ancak, doğru sonuçlara varmak için büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. (1, 73-76).

İkinci basamak PCP tedavi seçenekleri arasında IV pentamidin, klindamisin-primakin, dapson, atovaquon ve ekinokandinler bulunur. Bu tedavilerin TMP/SMX' e benzer veya daha düşük etkililik olduğunu ancak yan etki yaygınlığının arttığını veya ölüm oranlarının arttığını gösteren verileri bildirmektedir (77). Kanıtlar sınırlı olsa da, tedavi başarısızlığı vakalarında kurtarma tedavisi için intravenöz pentamidin, klindamisin-primakin veya bir ekinokandin eklenmesi düşünülebilir (72). PCP için önerilen tedaviler ve dozları tablo 2' de özetlenmiştir.

Tablo 2: Yetişkin bireylerde PCP tedavisinde kullanılan tedavi rejimleri (78).

TEDAVİ	DOZ
Birinci basamak	
TMP-SMX (ilk tercih)	15- 20 mg/kg/gün (Trimetoprim dozu üzerinden) PO veya IV, 3 veya 4 doza bölünerek
Alternatif tedaviler	
TMP + Dapson	TMP: 5 mg/kg, PO, günde 3 kez VE Dapson: 100 mg, PO, günde 1 kez
Primakin + Klindamisin	Primakin: 30 mg (baz), oral, günde 1 kez VE Klindamisin: 900 mg, IV 8 saatte bir veya, 600 mg, IV 6 saatte bir veya, 600 mg, PO günde 3 kez veya, 450 mg, PO günde 4 kez
Atovaquon	4 mg/kg IV günde 1 kez
Adjuvan steroid	
Prednizon (ve eşdeğeri)	40 mg, PO günde 2 kez 5 gün süreyi takiben, 40 mg, PO günde 1 kez 5 gün süreyi takiben 20 mg, PO günde 1 kez 11 gün süre ile

2.7. Profilaksi

HIV enfeksiyonlu hastalar Pneumocystis pnömonisi geliştirme açısından immün sistemi baskılanmış gruplar arasında en yüksek riske sahip olmakla beraber, bunu solid organ nakli veya kemik iliği nakli sonrası bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, kemoterapi gören maligniteli hastalar ve kronik bağışıklık baskılayıcı ilaçlar alan hastalar takip etmektedir. PCP riski, immünsüpresif ajanların kombinasyonlarıyla da artar. Daha önce PCP atakları geçiren hastalar da enfeksiyon riski altındadır. Bu grupların her biri, hastalık seyrinin belirli noktalarında Pneumocystis pnömonisine karşı hassastır ve bu dönemlerde hastalığı önlemek amacıyla PCP profilaksisi önerilir (35, 79).

HIV popülasyonunda profilaksi için kılavuzlar genel olarak kabul görüp aktif olarak uygulanıyor olmasına rağmen, bağışıklık sistemi zayıflamış HIV olmayan hastalarda PCP profilaksisi ve önlenmesi için yaygın olarak kullanılan kesin rejimlerin eksikliği söz konusudur (80). Çeşitli risk faktörleri altında hızla büyüyen popülasyonlarda bazı hasta gruplarını kapsayıcı kılavuzların olmaması ve risk bilgisinin mevcut sınırlamaları nedeniyle belirli hasta popülasyonları gerekli profilaksiyi alamayabilir. Bunlara, çeşitli inflamatuvar ve malign hastalıklar için hastalığı modifiye edici ilaçlar ve agresif kemoterapi rejimleri alan hastalar; TNF blokajı, CD-52 antikorları, Kalsinörin inhibitörleri, B hücresi blokajı ve seçici T hücresi blokajı terapileri alan hastalar ve bunlara ek olarak uzun süreler boyunca anti-pürin ilaçları, bendamustin, nükleozit analogları ve yüksek doz steroidler alan hastalar dahildir (67).

HIV pozitif hastalarda, CD4+ T sayısı 200 hücre/mm³' ün altında olduğunda veya daha önce orofarengeal kandidiyazis tanısı konmuşsa PCP profilaksisi önerilir. Profilakside birincil olarak kullanılan ajan TMP-SMX' dir. TMP-SMX, yetişkinlerde ve çocuklarda PCP önlenmesi için birinci basamak profilaktik ajandır ve prospektif randomize çalışmalarda plasebodan daha etkili olduğu gösterilen tek ajandır. TMP-

SMX kullanımı, yüksek riskli hastalarda toksoplazmoz, Nokardiya ve bakteriyel sepsis gibi diğer enfeksiyonlara karşı da bir miktar koruma sağlayabilir (81). Retrospektif ve gözlemsel çalışmalara (seviye III-2 kanıt) dayanarak haftada bir veya iki kez TPM-SMX ile profilaksi veya haftada 3 ardışık olmayan gün proflaksi alınmasında koruyuculuk eşit etkili olabilir. Çeşitli dozaj rejimlerini destekleyecek net kanıtların olmaması durumunda, bu kılavuzlar yetişkinlerde tek dozluk tabletler veya çift dozluk tabletler ile günde bir kez dozaj kullanımını veya çift dozluk tabletler ile haftada üç kez dozaj kullanımını destekler (B derecesi öneri) (82, 83). Diğer tüm profilaktik ajanlar, etkinlik, ilacın yan etkileri ve maliyet nedeniyle ikinci basamak ajanlar olarak düşünülmelidir. PCP profilaksisinde kullanılan ajan ve proflaksi rejimleri tablo 3' de paylaşılmıştır.

Profilaksideki TMP-SMX dozajının yan etkileri, tedaviden daha seyrek gözlenir ve nadiren tedavinin kesilmesini gerektirir. Kemik iliği baskılanması, diğer miyelosupresif ajanların eş zamanlı uygulanmasıyla artabilir. Stevens-Johnson sendromuna kadar varabilen kutanöz reaksiyonlar yelpazesini kapsayan döküntüler meydana gelebilir. Diğer olası yan etkiler arasında hepatit, interstisyel nefrit, aseptik menenjit ve pankreatit bulunur. Trimetoprim, böbrek tübüllerinde potasyum ve kreatinin salgılanmasını inhibe etme kapasitesine sahiptir ve bu da hiperkalemiye ve gerçek böbrek fonksiyonunu yansıtmayan serum kreatininin yükselmesine neden olur. TMP-SMX kullanan hastaların böbrek fonksiyonunun ve potasyum seviyeleri dahil elektrolitlerin laboratuvarında izlenmesi gerekebilir (30). Birçok çalışma, güçlü kombinasyon antiretroviral tedavisinin bir sonucu olarak en az üç ay boyunca CD4+ T hücre sayısı 200 hücre/mm³' ün üzerine çıkan hastalarda birincil ve ikincil PCP profilaksisinin güvenli bir şekilde kesilebileceğini göstermiştir. Güncel kılavuzlar, bu kriterleri karşılayan kişilerin PCP profilaksisini kesebileceğini ve CD4+ T hücre sayısı 200 hücre/mm³' ün üzerinde kaldığı sürece profilaksiden uzak kalılabileceğini önermektedir (31, 35, 79).

Hematopoetik kök hücre nakli alan hastalar için kılavuzlar, engraftmandan itibaren nakilden sonraki en az 6 ay boyunca PCP profilaksisi önermektedir. Ancak, nakilden sonra graft versus host hastalığı veya başka sebepler nedeni ile bağışıklık

baskılayıcı ilaçlar alan hastalar, bu rejimlerin süresi boyunca P. jirovecii profilaksisi almalıdır. PCP enfeksiyonları, reddi önlemek için daha kapsamlı bir immünsüpresyon nedeniyle allojenik kök hücre nakillerinde otolog nakillere kıyasla daha sık görülür. Otolog kök hücre nakillerinde, multipl miyelom hastaları ve pürin analogları veya yüksek doz kortikosteroidlerle tedavi gören hastalar dahil olmak üzere yüksek riskli popülasyonlarda profilaksi gerekir (59, 84).

Amerikan Transplantasyon Derneği'nin önerileri, profilaksinin nakilden sonra en az 6 ila 12 ay boyunca uygulanması gerektiğini belirtmektedir. Diğer kılavuzlar, SOT'un belirli türüne göre farklı profilaksi süreleri önermektedir. Akciğer ve ince bağırsak nakli alıcıları ve daha önce PCP enfeksiyonu öyküsü olan herhangi bir nakil hastası için, genellikle ömür boyu profilaksi endikedir. Avrupa Böbrek Derneği, böbrek naklinden sonra en az 4 ay PCP profilaksisi önermektedir. Genel olarak bakıldığında, anti Pneumocystis profilaksisi tüm solid organ nakli alıcıları için nakilden sonra en az 6 ila 12 ay boyunca önerilir. Kılavuzlardaki ortak nokta, profilaksinin SOT'dan hemen sonra başlatılmasıdır çünkü en yüksek bağışıklık baskılanması derecesi ve PCP geliştirme riski, nakil döneminin ilk birkaç ayındadır. Profilaksi, greft reddinin tedavisi sırasında yeniden başlatılır (30, 35, 85).

İmmünsüpresif ilaçlar alan inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar da PCP profilaksisi alabilir. Önde gelen klinisyenler, kalsinörin inhibitörleri ve/veya anti-TNF (tümör nekroz faktörü) tedavisi dahil olmak üzere 3 veya daha fazla immünomodülatör ilaç alan hastaların PCP profilaksisi almaları gerektiğini öne sürmektedir. PCP profilaksisi ayrıca, primer immün yetmezlik hastalıkları olan, şiddetli protein eksikliği ve malnütrisyonu olan, kolajen vasküler hastalıkların tedavisi için sitotoksik veya immünsüpresif tedavi gören ve 1 aydan uzun süre günde 20 mg veya daha fazla prednizon eşdeğeri verilen hastalar için de başlatılabilir (80).

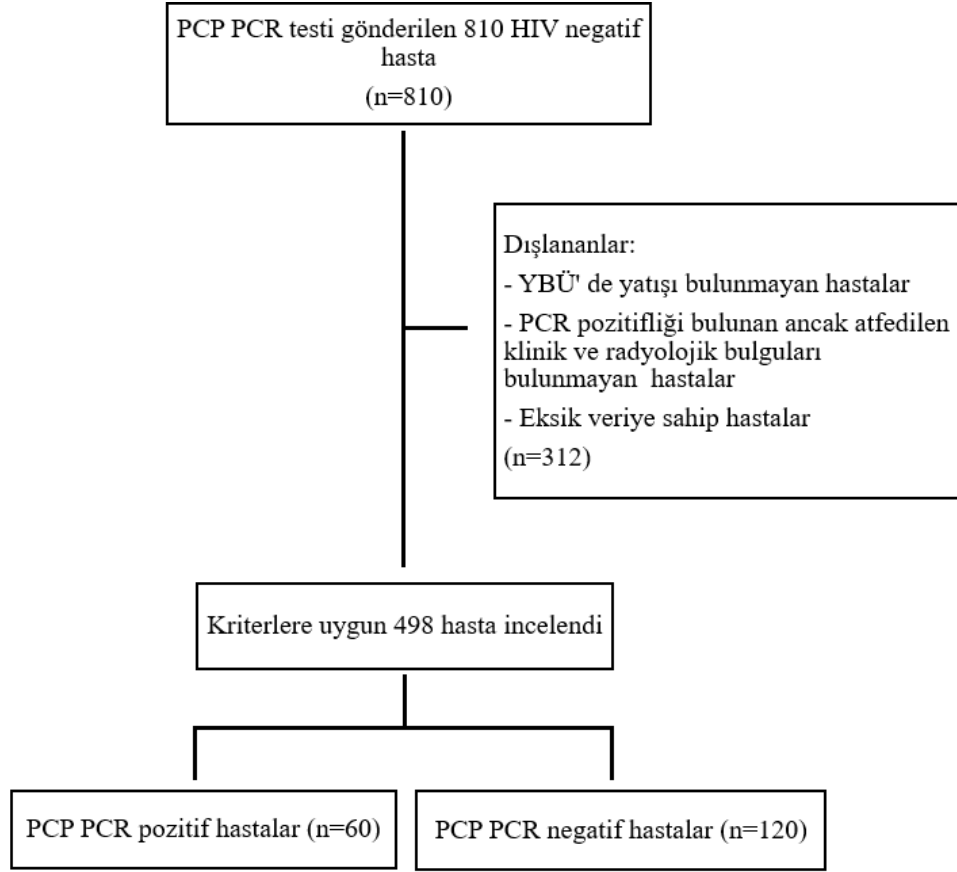
Tablo 3: PCP profilaksisinde kullanılan tekli ve kombinasyon rejimler (86).

PROFİLAKTİK AJAN	DOZ
Birinci tercih	
TMP-SMX (ilk tercih)	1 DS tablet, PO, günde 1 kez VEYA 1 SS tablet, PO, günde 1 kez
Alternatif rejimler	
TMP-SMX (ilk tercih)	1 DS tablet, PO, haftada 3 gün
Dapson	100 mg/gün, PO
Atovaquon	1500 mg/gün, PO
Dapson + Primetamin +Lökovorin	Dapson: 50 mg/gün VE Primetamin: 50 mg/hafta VE Lökovorin: 25 mg/hafta VEYA Dapson: 200 mg/hafta VE Primetamin: 75 mg/hafta VE Lökovorin: 25 mg/hafta
Aerolize Pentamidin	300/ay, İn hale

3. GEREKÇE VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Acıbadem Mehmet Ali Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu tarafından 21 Kasım 2024 tarihinde, 2024-18/693 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur. Çalışma tek merkezli retrospektif kohort inceleme olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmaya Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi' nde 1.01.2022- 12.11.2024 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinde yatışları sırasında solunum sıkıntısı, ateş vs. nedenler ile PCP şüphesi oluşan ve solunum yolu örneklerinde PCP PCR testi gönderilen 18 yaş üstü, HIV negatif hastalar dahil edilmiştir.

Belirtilen tarihler arasında çeşitli sebepler nedeni ile hastane yatışı bulunan ve PCP PCR testi gönderilen 810 hasta arasından bu süreçte yoğun bakım ihtiyacı olan ve genel yoğun bakım veya dahili yoğun bakım ünitelerinde yatışı bulunan ve klinik yönden PCP şüphesi oluşması nedeni ile PCR testi ile tetkik edilen HIV negatif 498 hasta çalışmaya dahil edilebilme koşulları açısından incelenmiştir. Solunum yolu örneklerinden PCP PCR gönderilen 498 hastanın 60 tanesinde pozitif sonuç saptanmıştır. 60 adet PCR pozitif saptanan hasta ve 2 katı oranda PCR testi negatif çıkan fakat klinik ve demografik olarak benzer özelliklere sahip olan 120 hasta, toplamda 180 hasta incelenmek üzere çalışmaya dahil edilmiştir. Şekil 1 de dahil etme ve dışlama açısından hasta akış şeması gösterilmiştir.



Şekil 1: Hasta dahil etme ve dışlama akış şeması

3.1. Verilerin Toplanması

Veriler retrospektif olarak Solid organ nakil ve Kemik iliği nakil üniteleri olan ve immünesüpresif hasta popülasyonunun yoğun olduğu Acıbadem Üniversitesi Mehmet Ali Üniversitesi Atakent Hastanesi' nin Cerebral sistemi medikal kayıtlarından Pneumocystis PCR gönderilen hastalar incelenerek toplanmıştır. Radyografik olarak belgelenmiş pnömonisi olan ve solunum örneklerinde (balgam, trakeal aspirat ve/veya bronkoalveolar lavaj sıvısı) ve Pneumocystis jirovecii pnömonisi için tanı çalışması kapsamında Pneumocystis polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi yapılan yoğun bakım hastaları çalışmaya dahil edildi. Solunum yolu örneklerinde PCR testi ile P. Jirovecii saptanmış fakat atfedilen klinik ve laboratuvar bulguları taşımayan hastalar aktif pnömoniden ziyade kolonizasyon olma olasılıkları nedeni ile çalışmadan dışlandı. Hastalarda PCP PCR testi gönderildiği andaki demografik, klinik ve

laboratuvar değerleri analiz edilmiştir. Hasta verileri yaş, cinsiyet, komorbid faktörler, hematolojik malignite varlığı, solid organ malignitesi varlığı, KİT veya SOT uygulanan hastalar, profilaksi altında olup olmadıkları, immünsüpresyon durumları, post op cerrahi veya dahili hasta olma durumları, ilişkili olabilecek laboratuvar ve mikrobiyolojik bulgular, semptomlar, eşlik eden fırsatçı, fungal ve bakteriyel pulmoner koenfeksiyon olma durumları, radyolojik bulgular, barotravmaya bağlı komplikasyon gelişip gelişmediği, mekanik ventilasyon ihtiyacı, septik şok ve multiorgan disfonksiyonu varlığı, PCR testi ile tanı doğrulanana kadar geçen süre, yoğun bakıma yatışa kadar geçen süre ve PCR testi ile tanı konulmasından hasta sonlanımına kadar geçen süre, sonlanım durumları, komplikasyonlar ve tedavi alan ve alamayan hastalarda sonuçları içerecek şekilde değerlendirmeye alınmıştır.

3.2. Amaç

Çalışmanın birincil amacı, PCP' den şüphelenilen yoğun bakım hastalarının özelliklerini tanımlamak ve hastaların şiddetini, klinik spektrumunu ve sonuçlarını değerlendirmektir. İkincil amaçlar ise şunlardır: 1) Yoğun bakım ihtiyacı olan *Pneumocystis pnömonileri* ile ilişkili demografik ve klinik değişkenleri değerlendirmek; 2) immünsüpresif gruplar dışındaki hasta popülasyonlarında PCP tanımlanıp tanımlanmadığını anlamak; 3) çalışma popülasyonlarında total mortaliteyi tanımlamak; 4) klinik açıdan kesin ve şüpheli PCP grupları arasında klinik değişkenler olup olmadığını değerlendirmek.

3.3. Tanımlar

Klinik ve radyografik olarak PCP ile uyumlu olan ve solunum yolu örneklerinde *Pneumocystis* PCR pozitif saptan hastalar kesin vaka, klinik (öksürük, ilerleyici dispne, ateş) ve uyumlu radyolojik bulguları (tipik pulmoner infiltrasyon) olan ancak PCR negatif negatif saptanan hastalar ise şüpheli vaka olarak tanımlanmıştır (1). Mevcut çalışmanın özel amaçları doğrultusunda, olası PCP 'yi tanımlamak için EORTC/MSGERC kriterleri kullanılmamıştır (65). Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, malign tümörleri (hematolojik maligniteler veya solid tümörler) olan hastalar,

kemik iliği veya solid organ nakli yapılan hastalar ve otoimmün veya diğer hastalıklar nedeniyle immünsüpresif tedavi gören hastalar olarak tanımlandı. Kortikosteroid kaynaklı immünsüpresyonun tanımlanmasında kriter, ≥ 4 hafta süreyle günde ≥ 15 mg prednizon eşdeğeri doz olarak belirlendi.

Cerrahi hasta grubu servis veya yoğun bakıma post operatif dönemde takip veya cerrahi işlem komplikasyonu sonucu kabul edilmiş hastaları, dahili hasta grubu ise kronik veya akut hastalık sebebiyle yoğun bakıma yatırışı olan fakat bu süre zarfı içerisinde primer olarak cerrahi sorunu olmayan hastalar olarak tanımlandı.

ARDS, aşağıdaki ölçütleri karşılayan, predispozan risk faktörü olan hastalarda görülen difüz akciğer hasarının akut bir şeklidir: 1) bilinen bir klinik hasardan veya yeni/kötüleşen solunum semptomlarından sonraki 1 hafta içinde başlangıç; 2) efüzyon, atelektazi veya nodüllerle tam olarak açıklanamayan göğüs röntgeninde bilateral opasitelerin varlığı; 3) kalp yetmezliği veya sıvı yüklenmesiyle tam olarak açıklanamayan solunum yetmezliği tanısı; 4) PEEP ≥ 5 cm H₂O minimum gereksinimi ile ölçülen PaO₂/FiO₂ oranının belirli bir eşiği ile tanımlanan hipoksemi varlığı, böylece üç şiddet kategorisi belirlenir: hafif (200 mm Hg < PaO₂/FiO₂ \leq 300) mm Hg), orta (100 mm Hg < PaO₂/FiO₂ \leq 200 mm Hg), şiddetli (PaO₂/FiO₂ \leq 100 mm Hg) (87). ARDS kategorileri belirlenirken bu kriterler kullanılmıştır.

Murray puanlama sistemi ARDS gelişimi için 4 kriter içerir: hipoksemi, akciğer kompliyansı, göğüs radyografisi bulguları ve pozitif ekspiryum sonu basıncı seviyesi. Her kriter, durumun ciddiyetine göre 0 ila 4 arasında bir puan alır. Radyografik puanlama sisteminde akciğer 4 kadrana bölünerek alveolar konsolidasyon olan kadrana sayısı kadar puan verilir (88). Hastaların akciğer tutulumları incelenirken bu puanlama sistemi kullanılmıştır.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel

değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlandı. Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde Student t-test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman's korelasyon analizi yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson's Ki-Kare test, Fisher's Exact test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. PCP grupları üzerine etkisi araştırılmak istenen risk faktörlerine Backward lojistik regresyon analizi yapıldı. Mortalite üzerine etkisi araştırılmak istenen risk faktörlerine Backward lojistik regresyon analizi yapıldı. Her iki grup için de IMV üzerine etkisi araştırılmak istenen risk faktörlerine Enter ve Backward lojistik regresyon analizi yapıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik, Klinik Bilgiler ve Yatış Sebepleri

Acıbadem Mehmet Ali Üniversitesi Atakent hastanesinde 1.01.2022- 12.11.2024 tarihleri arasında yatarak tedavi gören ve klinik, radyolojik veya laboratuvar değerlendirmeleri sonucunda solunum yolu örneklerinde PCP PCR testi gönderilen toplam 810 hasta değerlendirildi. 312 hasta dışlama kriterleri arasında değerlendirildi. Dahil edilen 498 hasta arasından 60 tanesinde PCP PCR pozitif saptandı (%12,04). Geri kalan 438 hasta içerisinde benzer demografik özellikler ve yakın tarihli yatış öyküsü olan 120 hasta ileri analiz edilmek üzere dahil edildi. PCR pozitif hastalardan grup 1, negatif hastalardan ise grup 2 olarak bahsedilecektir.

Hastaların genel demografik verileri incelendiğinde tüm hastaların medyan yaşı 60 olarak bulundu. Araştırmaya katılan tüm olguların yaşları 18 ile 91 arasında değişmekte olup, ortalaması $57,80 \pm 16,19$, yaşları medyanı 60, grup 1 için yaşların medyanı 59, grup 2 için yaş medyanı 60 olarak bulundu. Tüm hastaların %33,9 u kadın (n=61), %66,1' i (n=119) erkekti. Grup 1 ve 2 de kadın/erkek oranları sırası ile %31,7 ve %35 idi. Tüm hastalar içerisinde %20,6' sı cerrahi grup (n=37), %79,4' ü dahili grup hastaydı. Grup 1 hastaların %15,6' sı (n=9), grup 2 hastaların ise %23,3' ü (n=28) cerrahi grup hastaydı. Tüm hastaların 172 tanesi (%95,5) Genel Yoğun Bakım Ünitesinde, 8 tanesi (%4,5) Dahili Yoğun Bakım Ünitesinde yatırılmıştı.

Hastaların ek hastalıkları incelendiğinde tüm hastalar bütünsel olarak değerlendirildiğinde en sık eşlik eden ek hastalık hematolojik maligniteler (%31,1) ve solid maligniteler (%27,2). Bunları sırası ile hipertansiyon (%27), karaciğer sirozu (%23,9), diyabetes mellitus (%20,6), koroner arter hastalığı (%17,8), viral hepatitler (%11,7), kronik böbrek yetmezliği (%10,6) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%8,9), otoimmün hastalıklar (%5) ve immün yetmezlikler (%0,6) takip ediyordu. Gruplar arası değerlendirme yapıldığında grup 1 de koroner arter hastalığı %15 (n=9), kronik kalp yetmezliği %11,7 (n=7), kronik obstrüktif akciğer hastalığı %10 (n=6), interstisyel akciğer hastalığı %1,7 (n=1), hipertansiyon %20 (n=12), diyabetes mellitus %13,3 (n=8), kronik böbrek yetmezliği %8,3 (n=5), karaciğer sirozu %25 (n=15),

serebrovasküler olay %3,3 (n=2), viral hepatit %11,7 (n=7) olarak saptandı. Buna karşılık grup 2 de bulunan hastalarda koroner arter hastalığı %19,2 (n=23), kronik kalp yetmezliği %6,8 (n=8), hipertansiyon %31,7 (n=38), kronik obstrüktif akciğer hastalığı %8,3 (n=10), diyabetes mellitus %24,2 (n=29), hipotiroidi %2,5 (n=3), kronik böbrek yetmezliği %11,7 (n=14), karaciğer sirozu %23,3 (n=28), serebrovasküler olay %5,8 (n=7), viral hepatitler %11,7 (n=14) oranlarında saptandı. Gruplar arasında ek hastalıkların prevalansları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların %18,3 ü solid organ nakli yapılmış, %20 ise KİT uygulanmış hastalardı. Bu oranlar grup 1 ve 2 de solid organ nakli için %16,6 ve %19,1, KİT için grup 1 ve 2 de sırası ile %21,7 ve %19,2 idi. Gruplar arasında solid organ nakli ve KİT için anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Dahil edilen tüm hastaların %32,8'inden (n=59) balgamdan, %65,7'sinde (n=118) trakeal aspirattan, %2,8' inde ise (n=5) bronkoalveolar lavajdan PCP PCR testi için solunum yolu örnekleri gönderilmişti. Grup 1 de bu oranlar balgam, trakeal aspirat ve bronkoalveolar lavaj için sırasıyla %35 (n=21), %61,7 (n=37) ve %6,8 (n=4) iken grup 2 de %31,7 (n=38), %67,5 (n=81) ve %0,8 (n=1) olarak görüldü.

Tüm hastaların PCP den şüphelenilmesine yol açan klinik semptomları incelendiğinde en sık görülen semptomlar %95 oran ile (n=171) nefes darlığı idi. Diğer semptomlar sıklık sırasında göre ateş %38,3 (n=69) ve öksürük %28,9 (n=52) idi. Hastaların bilgisayarlı tomografik veya akciğer röntgenleri değerlendirildiğinde PCP ile ilişkili olduğu düşünülen görüntüleme bulgular tüm hastaların %98,3' ünde gözükmekteydi (n=177). Grup 1 de radyolojik tutulum sıklığı %96,7 iken grup 2 de bu sıklık %99,2 olarak gözükmekteydi. Tüm hastalar arasında TMP-SMX profilaksisi altında olanların oranı %21,1 (n=15) iken bu oran grup 1 de %25, grup 2' de ise %19,2 idi.

Klinik seyirleri açısından incelendiklerinde septik şok kliniğine ilerleyen hasta oranları toplamda %84,4 (n=152) olduğu görüldü. Grup 1 de septik şok gelişen hastaların oranı %83,3 (n=50) iken grup 2 de %85 (n=102) olduğu izlendi. Yoğun bakımda yatışları sırasında Multi Organ Yetmezliği Sendromu gelişen hastalar tüm

hastaların %52,2'sini (n=94) oluştuyordu. Grup 1 ve 2 de bu oranlar sırası ile %56,7 (n=34) ve %50 (n=60) olarak saptandı.

İnvaziv mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı gelişen hastalar tüm hastalar içerisinde %86,1 (n=155) iken grup 1 de %78,3 (n=47) olup, grup 2 de ise %90 (n=108) olduğu görüldü. İnvaziv mekanik ventilasyon desteği gereksinimi açısından grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,0406). İnvaziv mekanik ventilasyon veya non invaziv mekanik ventilasyon desteğinde takip edilen bazı hastalarda akut respiratuar distress sendromu geliştiği görüldü. Tüm hastalar içerisinde ARDS gelişme oranı %42,2 (n=76) olduğu görüldü. Grup 1 de ARDS gelişme oranı %53,3 (n=32) iken grup 2 de bu oran %36,7 (n=44) olduğu görüldü. ARDS gelişme oranları açısından grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,0381) (Şekil 2). Tüm hastalar içerisinde ARDS kategorileri incelendiğinde hafif ARDS' nin 8 hastada (%4,4), orta ARDS' nin 23 hastada (%12,8), ağır ARDS' nin ise 45 hastada (%25) geliştiği görüldü. Grup 1 ve 2 ayrı olarak değerlendirilecek olursa grup 1 içerisindeki hastaların içerisinde 4 kişide hafif ARDS (%6,7), 8 kişide orta ARDS %13,3, 23 kişide ise ağır ARDS (%38,3) olduğu görüldü. Grup 2 de ise 4 hasta (%3,3) hafif ARDS, 15 hasta (%12,5) orta ARDS, 22 hasta ise (%18,3) ağır ARDS gelişti. Hafif ve orta ARDS kategorileri arasında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak ağır ARDS' nin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde grup 1 de sıklığının daha fazla olduğu görüldü (p=0,0057).

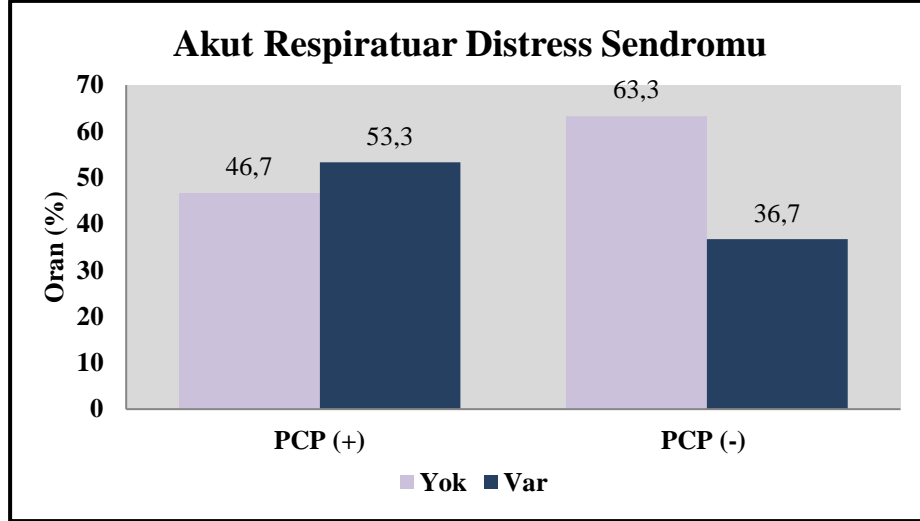
Tüm hastalarda mortalite oranı %83,3 (n=150) saptandı. Grup 1 de mortalite oranı %85 olarak görülürken (n=51), grup 2 de mortalite oranı %82,5 olarak görüldü (n=99). Her iki grup arasında mortalite oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 4 de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Toplam (n=180)		Grup 1 (PCP pozitif) (n=60)		Grup 2 (PCP Negatif) (n=120)		P değeri (p<0,005)
	%	n	%	n	%	n	
Cinsiyet							
Kadın	%33,9	61	%31,7	19	%35	42	0,7392
Erkek	%66,1	119	%68,3	41	%65	78	
Ünite							
GYB	%95,5	172	%95	57	%95,8	115	1,000
DYBÜ	%3,9	7	%3,3	2	%4,2	5	1,000
KYBÜ	%0,6	1	%1,7	1	%0	0	0,3333
YB Hasta Tipi							
Cerrahi	%20,6	37	%15	9	%23,2	28	0,2417
Dahili	%79,4	143	%85	51	%76,7	92	
Solid Malignite							
Var	%27,2	49	%25	15	%28,3	34	0,7236
Yok	%72,8	131	%75	45	%71,7	86	
Hematolojik Malignite							
Var	%31,1	56	%31,7	19	%30,8	37	1,000
Yok	%68,9	124	%68,3	41	%69,2	83	
İmmünsüpresyon							
Var	%69,4	125	%71,7	43	%68,3	82	0,7324
Yok	%30,6	55	%28,3	17	%31,7	38	
Organ Nakli							
Var	%18,3	33	%16,6	10	%19,1	23	1,000
Yok	%81,7	147	%83,4	50	%80,1	97	
KİT							
Var	%20	36	%21,7	13	%19,2	23	0,6966
Yok	%80	144	%79,3	47	%81,8	97	
Ek Hastalık							
KAH	%17,8	32	%15	9	%19,2	23	0,5416
KKY	%8,3	15	%11,7	7	%6,7	8	0,2642
HT	%27,8	50	%20	12	%31,7	38	0,1141
KOAH	%8,9	16	%10	6	%8,3	10	0,7830
İACH	%0,6	1	%1,7	1	%0	0	0,3333
DM	%20,6	37	%13,3	8	%24,2	29	0,1174
Hipotiroidi	%2,8	5	%3,3	2	%2,5	3	1,000
KBY	%10,6	19	%8,3	5	%11,7	14	0,6113
KCS	%23,9	43	%25	15	%23,3	28	0,8537
SVO	%5	9	%3,3	2	%5,8	7	0,7198
Viral Hepatit	%11,7	21	%11,7	7	%11,7	14	1,000
Otoimmün	%5	9	%5	3	%5	6	1,000
Hastalık							
İmmün	%0,6	1	%1,7	1	0	0	0,3333
Yetmezlik							

Tablo 5: Hastaların demografik ve klinik özellikleri (devamı)

	Toplam (n=180)		Grup 1 (PCP pozitif) (n=60)		Grup 2 (PCP Negatif) (n=120)		P değeri (p<0,005)
	%	n	%	n	%	n	
Örnek Çeşidi							
Balgam	%32,8	69	%35	21	%31,7	38	0,7366
TAK	%65,5	118	%61,7	37	%67,5	81	0,5063
BAL	%2,8	5	%6,7	4	%0,8	1	0,0430
Radyolojik Tutulum							
Var	%98,3	177	%96,7	58	%99,2	119	0,2580
Yok	%1,7	3	%3,3	2	%0,8	1	
Profilaksi							
Var	%21,1	38	%25	15	%19,2	23	0,4388
Yok	%78,9	142	%75	45	%80,8	97	
İMV							
Var	%86,1	155	%78,3	47	%90	108	0,0406
Yok	%13,9	25	%21,7	13	%10	12	
ARDS							
Var	%42,2	76	%53,3	32	%36,7	44	0,0381
Yok	%57,8	104	%46,7	28	%63,3	76	
ARDS Kategori							
Hafif	%4,4	8	%6,7	4	%3,3	4	0,4436
Orta	%12,8	23	%13,3	8	%12,5	15	1,000
Ağır	%25	45	%38,3	23	%18,3	22	0,0057
Septik şok							
Var	%84,4	152	%83,3	50	%85	102	0,8284
Yok	%15,6	28	%16,7	10	%15	18	
MODS							
Var	%52,2	94	%56,7	34	%50	60	0,4313
Yok	%47,8	86	%43,3	36	%50	60	
Exitus							
Var	%83,3	150	%85	51	%82,5	99	0,8324
Yok	%16,7	30	%15	9	%17,5	21	



Şekil 2: Gruplara göre ARDS dağılımı

İmmünyüpresif grup içerisinde kabul edilen hastalar içerisindeki dağılım incelendiğinde solid maligniteler tüm hastaların %27,2' sine (n=49) eşlik etmekteydi. Bu oran grup 1'de %25 (n=15), grup 2'de %28,3 olarak görüldü. Alt dağılımları incelendiğinde tüm hastalar içerisinde akciğer ca %7,2, meme ca %1,7, kolon ca %3,9, rektum ca %2,2, mide ca %2,8, hepatoselüler karsinom (HCC) %1,7, serviks ca %0,6, pankreas ca %1,1, kolanjioselüler karsinom %1,1, tiroid ca %0,6, prostat ca %1,1, osteosarkom %0,6, testis ca %1,1, mesane ca %0,6, glioblastoma multiforme (GBM) %1,7 oranında görüldüğü saptandı. Bu dağılımlar grup 1 ve 2 için ayrı olarak incelendiğinde grup 1 de solid malignitesi olan hastaların oranı %25 (n=15), grup 2 de ise %28,3 (n=34) olarak görüldü. Grup 1 ve 2 içerisindeki alt dağılımlar ayrı olarak incelendiğinde grup 1 de akciğer ca %11,7, meme ca %0, kolon ca %3,3, rektum ca %1,7, mide ca %1,7, HCC %0, serviks ca %0, pankreas ca %0, kolanjioselüler karsinom %0, tiroid ca %0, prostat ca %1,7, osteosarkom %0, kondrosarkom %1,7, testis ca %0, mesane ca %0, glioblastoma multiforme %5 oranlarında gözükmekteydi. Grup 2 de ise akciğer ca %5, meme ca %2,5, kolon ca %4,2, rektum ca %2,5, mide ca %3,3, HCC %2,5, serviks ca %0,8, pankreas ca %1,7, kolanjioselüler ca %1,7, tiroid ca %0,8, osteosarkom %0,8, kondrosarkom %0, testis ca %1,7, mesane ca %0,8, glioblastoma multiforme %0 oranlarında bulunmaktaydı. İstatistiksel olarak GBM dışındaki solid malignitelerde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,0358).

Tüm hastaların %31,1 ine (n=56) eşlik eden hematolojik malignitelerin dağılımı incelendiğinde ise ALL, %5,6, AML %10, MM %5, MDS %1,7, KLL %0,6, KML %0,6, FL %1,1, DBBHL %3,3, PTHL %1,7, Hodgkin lenfoma %3,3 oranlarında görülmekteydi. Grup 1 için bu oranlar ALL %6,7, AML %8,3, MM %3,3, MDS %1,7, KLL %1,7, KML %0, FL %1,7, DBBHL %5, PTHL %0, Hodgkin lenfoma %6,7 olacak şekildeydi. Grup 2 içerisinde ALL %5, AML %10,8, MM %5,8, MDS %1,7, KLL %0, KML%0,8, FL %0,8 DBBHL %2,5, Hodgkin lenfoma %1,7 oranlarında görüldü. Her iki grup arasında hematolojik maligniteler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tüm hastalar içerisinde kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların oranı %20 (n=36) idi. Grup 1 içerisinde bu oran %21,7 (n=13), grup 2 içerisinde ise %19,2 (n=23) saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Solid organ nakli hastaları tüm hastaların %18,3 (n=33) ünü oluşturuyordu. Böbrek nakli gerçekleştirilen hastalar tüm hastaların %3,8 (n=7), karaciğer nakli uygulanan hastalar ise %14,5'ini oluşturuyordu. Solid organ nakli olan hastaların grup 1 içerisindeki dağılımı incelendiğinde %3,3 hasta (n=2) böbrek nakli, %13,3 hasta (n=8) karaciğer nakli uygulanmış hastalardı. Grup 2 de ise Böbrek nakli oranı %4,2 (n=5) iken karaciğer nakli %15 (n=18) oranındaydı. Her iki grup arasında organ nakli açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tüm hastalar arasında çeşitli sebepler ile immünsüpresif tedaviler altında olan hasta grubu tüm hastaların %69,4' ünü oluşturuyordu (n=125). Grup 1 de bu oran %71,7 iken grup 2 de %68,3 olarak bulundu. İmmünsüpresyon nedenleri incelendiğinde tüm hastalar içerisinde immünsüpresyon tedavisi alanların %34,4' ü steroid, %27,2' si immün sistem baskılayıcı ilaç, %13,9' si hedefe yönelik tedavi %48,9'u si ise kemoterapi (KT) veya radyoterapi (RT) tedavileri altındaydı. Grup 1 de bu oranlar steroid için %41,7, immün sistem baskılayıcı ilaçlar için %30, hedefe yönelik tedavi için %20 ve KT/RT için %48,3 olarak bulundu. Grup 2 içinse steroidler %31,7, immün sistem baskılayıcı ilaçlar %26,7, hedefe yönelik tedaviler %10,8, KT/RT ise %49,2 hastada immünsüpresyonun nedeniydi. P değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 5). Tüm hastalar içerisinde immünoterapi alan hastaların oranı ise %4,4 (n=8)

olarak saptanmıştır. İmmünespresif hastaların gruplara göre dağılımları tablo 5 de gösterilmiştir.

Tablo 6: İmmünespresif hastaların gruplara göre dağılımı ve özellikleri

	Toplam (n=180)		Grup 1 (PCP Pozitif) (n=60)		Grup 2 (PCP Negatif) (n=120)		P değeri
	%	n	%	n	%	n	
Solid Malignite							
Yok	%72,8	31	%75	45	%71,7	86	0,7236
Var	%27,2	49	%25	15	%28,3	34	
Akciğer	%7,2	13	%11,7	7	5,0%	6	0,1288
Meme	%1,7	3	%0,0	0	2,5%	3	0,5518
Kolon	%3,9	7	%3,3	2	4,2%	5	1,0000
Rektum	%2,2	4	%1,7	1	2,5%	3	1,0000
Mide	%2,8	5	%1,7	1	3,3%	4	0,6661
HCC	%1,7	3	%0,0	0	2,5%	3	0,5518
Serviks	%0,6	1	%0,0	0	0,8%	1	1,0000
Pankreas	%1,1	2	%0,0	0	1,7%	2	0,5531
Kolanjioselüler	%1,1	2	%0,0	0	1,7%	2	0,5531
Tiroid	%0,6	1	%0,0	0	0,8%	1	1,0000
Prostat	%1,1	2	%1,7	1	0,8%	1	1,0000
Osteosarkom	%0,6	1	%0,0	0	0,8%	1	1,0000
Kondrosarkom	%0,6	1	%1,7	1	0,0%	0	0,3333
Testis	%1,1	2	%0,0	0	1,7%	2	0,5531
Mesane	%0,6	1	%0,0	0	0,8%	1	1,0000
GBM	%1,7	3	%5,0	3	0,0%	0	0,0358
Hematolojik Malignite							
Yok	%68,9	124	%68,3	41	%69,2	83	1,000
Var	%31,1	56	%31,7	19	%30,8	37	
ALL	%5,6	10	%6,7	4	%5,0	6	0,7331
AML	%10,0	18	%8,3	5	%10,8	13	0,7932
MM	%5,0	9	%3,3	2	%5,8	7	0,7198
MDS	%1,7	3	%1,7	1	%1,7	2	1,0000
KLL	%0,6	1	%1,7	1	%0,0	0	0,3333
KML	%0,6	1	%0,0	0	%0,8	1	1,0000
FL	%1,1	2	%1,7	1	%0,8	1	1,0000
DBBHL	%3,3	6	%5,0	3	%2,5	3	0,4019
PTHL	%1,7	3	%0,0	0	%2,5	3	0,5518
Hodgkin	%3,3	6	%6,7	4	%1,7	2	0,0964
KİT							
Yok	%80	144	%78,3	47	%80,8	97	0,6966
Var	%20	36	%21,7	13	%19,2	23	

Tablo 7: İmmünesüpresif hastaların gruplara göre dağılımı ve özellikleri (devamı)

İmmünesüpresif tedavi							
Yok	%30,6	55	%28,3	17	%31,7	38	0,7324
Var	%69,4	125	%71,7	43	%68,3	82	
Steroid	%34,4	62	%41,7	25	%31,7	38	0,1900
İmmün sistem baskılayıcı ilaç	%27,2	49	%30,0	18	%26,7	32	0,7245
Hedefe yönelik	%13,9	25	%20,0	12	%10,8	13	0,1112
KT/RT	%48,9	88	%48,3	29	%49,2	59	1,0000
Organ Nakli							
Böbrek	%3,8	7	%3,3	2	%4,2	5	1,000
Karaciğer	%14,5	26	%13,3	8	%15,0	18	

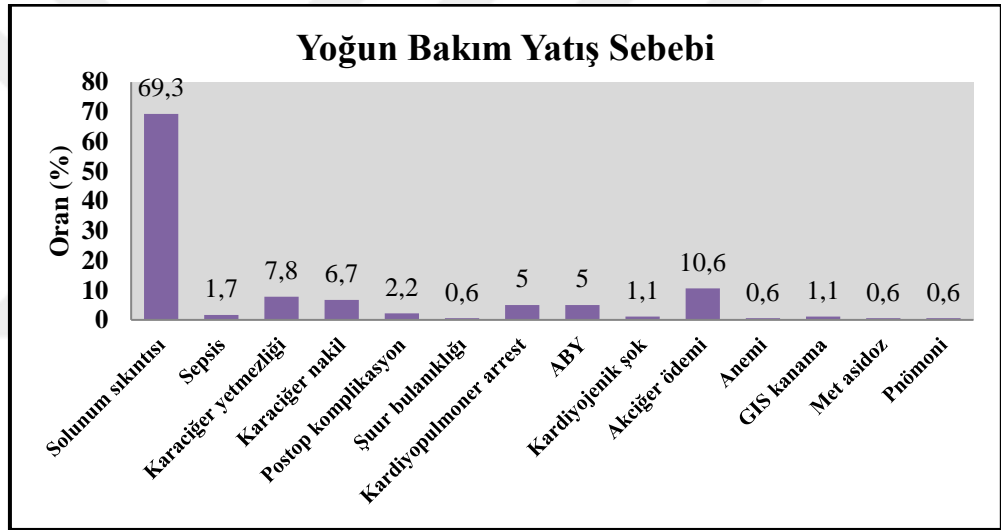
İmmünesüpresyona yol açan ek hastalık, solid veya hematolojik malignite, organ nakli veya immünesüpresif ilaç kullanımı olmayan hastalar PCP pozitif saptanan grubun %21,6' sını oluşturmaktaydı (n=13). Bu gruptaki hastaların ek hastalıkları incelendiğinde %53,84 oranında (n=7) KAH, %23,07 oranında (n=3) KKY, %46,15 oranında (n=6) HT, %30,76 oranında (n=4) KOAH, %23,07 oranında (n=3) DM, %7,69 oranında (n=1) hipotiroidi, %23,07 oranında (n=3) KBY, %38,46 oranında (n=5) KCS ve %7,69 oranında (n=1) SVO' nun eşlik ettiği görüldü (Tablo 6).

Tablo 8: İmmünesüpresif olmayan vaka grubunda ek hastalıkların dağılımı

Ek Hastalık (n=13)		
	%	n
KAH	%53,84	7
KKY	%23,07	3
HT	%46,15	6
KOAH	%30,74	4
DM	%23,07	3
Hipotiroidi	%7,69	1
KBY	%23,07	3
KCS	%38,46	5
SVO	%7,69	1

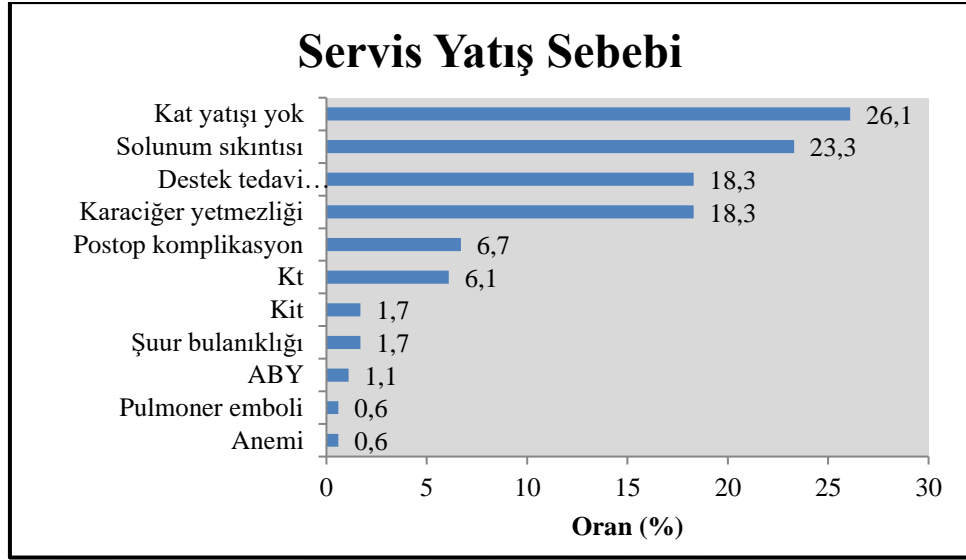
4.2. Klinik Özellikler

Hastaların yoğun bakım yatış ve eğer var ise yoğun bakım öncesinde servise yatış nedenleri incelendiğinde Olguların %69,3'ü (n=124) solunum sıkıntısı nedeniyle, %1,7'si (n=3) akut böbrek yetmezliği %7,8'i (n=14) karaciğer yetmezliği, %6,7'si (n=12) karaciğer nakli sonrası, %2,2'si (n=4) kardiyopulmoner arrest nedeniyle, %0,6'sı (n=1) anemi, %5'i (n=9) postoperatif komplikasyon, %5'i (n=9) şuur bulanıklığı nedeniyle, %1,1'i (n=2) kardiyojenik şok, %10,6'sı (n=19) sepsis, %0,6'sı (n=1) GIS kanama, %1,1'i (n=2) akciğer ödemi, %0,6'sı (n=1) metabolik asidoz ve %0,6'sı (n=1) pnömoni nedeniyle yoğun bakıma yatırılmıştır (Şekil 3).



Şekil 3: Tüm hastaların Yoğun Bakım yatış sebebi dağılımları

Öncesinde servis takibi bulunan hastalar içerisinde ise olguların %26,1'inin (n=47) kat yatışı yok, %18,3'ü (n=33) karaciğer yetmezliği, %18,3'ü (n=33) destek tedavi/antibiyoterapi, %23,3'ü (n=42) solunum sıkıntısı nedeniyle, %0,6'sı (n=1) anemi, %1,7'si (n=3) şuur bulanıklığı, %1,7'si (n=3) kemik iliği transplantasyonu (KİT), %6,7'si (n=12) postoperatif komplikasyon, %6,1'i (n=11) kemoterapi (KT), %0,6'sı (n=1) pulmoner emboli ve %1,1'i (n=2) ABY nedeniyle kat servise yatışı yapılmış daha sonrasında yoğun bakım takibi ihtiyacı gelişmesi nedeniyle yoğun bakıma alınmıştır (Şekil 4).

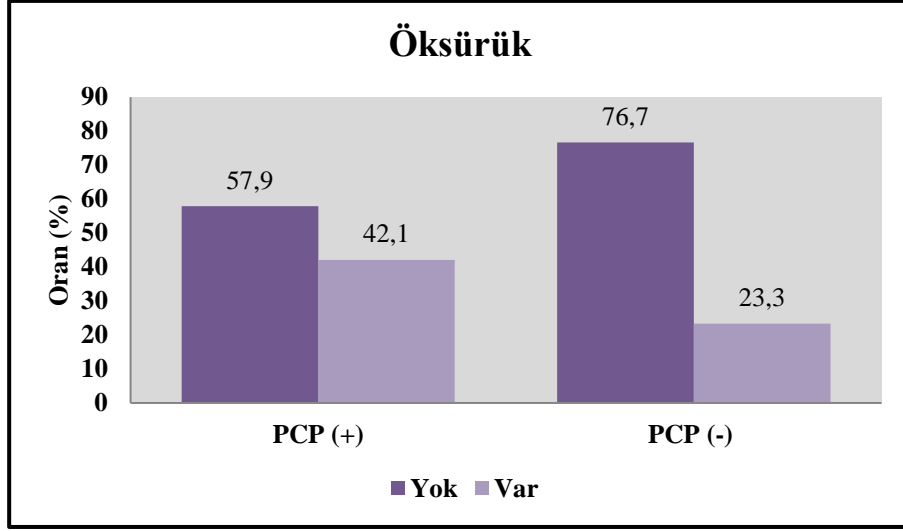


Şekil 4: Tüm Hastaların servis yatış sebepleri dağılımı

Gruplara göre başvuru semptomları değerlendirildiğinde ateş ve nefes darlığı semptomları varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 7) ancak öksürük semptomu PCP pozitif grupta PCP negatif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla saptanmıştır ($p=0,01$) (Şekil 5).

Tablo 9: Gruplara göre semptomların dağılımı

		Grup 1 PCP (+) (n=60)	Grup 2 PCP (-) (n=120)	P Değeri
		n (%)	n (%)	
Ateş	Yok	37 (61,7)	74 (61,7)	1,000
	Var	23 (38,3)	46 (38,3)	
Öksürük	Yok	33 (57,9)	92 (76,7)	0,010
	Var	24 (42,1)	28 (23,3)	
Nefes darlığı	Yok	4 (7,0)	2 (1,7)	0,086
	Var	53 (93,0)	118 (98,3)	



Şekil 5: Gruplara göre öksürük semptomu dağılımı

4.3. Laboratuvar Parametreleri

Tüm olguların PCP PCR testi gönderildiğinde analiz eden laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde Lökosit değerleri 0 ile $100,5 \times 10^3$ /uL arasında değişmekte olup, ortalaması $10,21 \pm 11,11$ 'dir. Nötrofil değerleri 0 ile 45×10^3 /uL arasında değişmekte olup, ortalaması $8,15 \pm 7,78$ 'dir. Lenfosit değerleri 0 ile $9,5 \times 10^3$ /uL arasında değişmekte olup, ortalaması $0,75 \pm 1,22$ 'dir. LDH değerleri 53 ile 3761 IU/L arasında değişmekte olup, ortalaması $573,75 \pm 635,63$ 'tür. Beta-glukan düzeyleri 0 ile 15,8 ng/mL arasında değişmekte olup, ortalaması $0,98 \pm 2,55$ 'tir. CRP değerleri 0,6 ile 51,6 mg/dL arasında değişmekte olup, ortalaması $15,14 \pm 11,09$ 'dur. Prokalsitonin değerleri 0 ile 213 ng/L arasında değişmekte olup, ortalaması $10,1 \pm 28,11$ 'dir. Üre değerleri 4 ile 307,2 mg/dL) arasında değişmekte olup, ortalaması $79,55 \pm 55,27$ 'tir. Kreatinin değerleri 0,3 ile 164 mg/dL arasında değişmekte olup, ortalaması $2,3 \pm 12,28$ 'dir. GFR değerleri 0,3 ile 186 arasında değişmekte olup, ortalaması $75,12 \pm 39,55$ 'tir. Total Bilirubin değerleri 0 ile 34,7 mg/d/L arasında değişmekte olup, ortalaması $4,79 \pm 6,79$ 'dur. Direkt Bilirubin değerleri 0 ile 23 mg/dL arasında değişmekte olup, ortalaması $3,36 \pm 4,93$ 'tür. ALT değerleri 7 ile 1767 IU/L arasında değişmekte olup, ortalaması $91,53 \pm 195,97$ 'dir. AST değerleri 0 ile 1784 IU/L arasında değişmekte olup, ortalaması $121,89 \pm 245,92$ 'dir. ALP değerleri 11 ile 2146 IU/L arasında değişmekte olup, ortalaması $173,83 \pm 234,37$ 'dir. GGT değerleri 4 ile

1296 IU/L arasında değişmekte olup, ortalaması 138,52±193,39'dur. Olguların %16,1'ine (n=29), RRT uygulanmış olup %13,3'üne (n=24) CVVHDF, %2,8'ine (n=5) hemodiyaliz uygulanmıştır (Tablo 8).

Tablo 10: Tüm hastalarda laboratuvar sonuçlarının dağılımına ilişkin özellikler

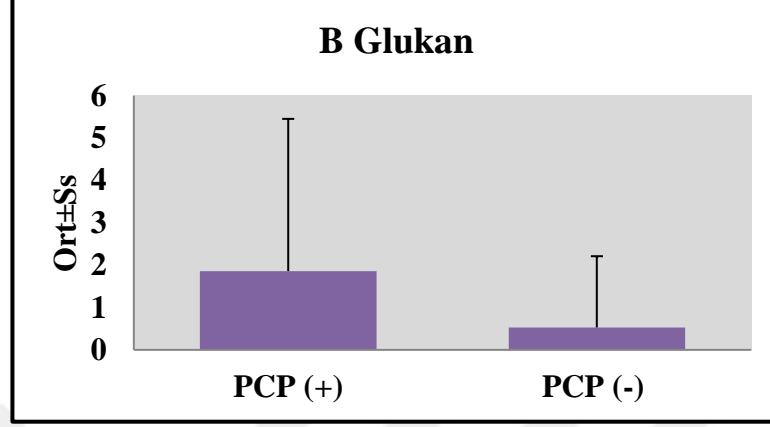
Parametreler	Ortalama ± Ss	Medyan (Min-Maks)
Lökosit (x10 ³ /uL)	10,21±11,11	8 (0-100,5)
Nötrofil (x10 ³ /uL)	8,15±7,78	6,4 (0-45)
Lenfosit (x10 ³ /uL)	0,75±1,22	0,5 (0-9,5)
LDH (IU/L)	573,75±635,63	374 (53-3761)
B glukon (ng/mL)	0,98±2,55	0,1 (0-15,8)
CRP (mg/dL)	15,14±11,09	13,6 (0,6-51,6)
Prokalsitonin (ng/L)	10,1±28,11	1,3 (0-213)
Üre (mg/dL)	79,55±55,27	62,1 (4-307,2)
Kreatinin (mg/dL)	2,3±12,28	1 (0,3-164)
GFR	75,12±39,55	78,8 (0,3-186)
Total Bilirubin (mg/dL)	4,79±6,79	1,6 (0-34,7)
Direkt Bilirubin (mg/dL)	3,36±4,93	0,95 (0-23)
ALT (IU/L)	91,53±195,97	33 (7-1767)
AST (IU/L)	121,89±245,92	45 (0-1784)
ALP (IU/L)	173,83±234,37	107 (11-2146)
GGT (IU/L)	138,52±193,39	70 (4-1296)
	Yok n (%)	Var n (%)
RRT (n=180)	151 (83,9)	29 (16,1)
CVVHDF	156 (86,7)	24 (13,3)
Hemodiyaliz	175 (97,2)	5 (2,8)

Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında grup 1 ve 2 arasında lökosit, nötrofil, lenfosit ve LDH, CRP, prokalsitonin, üre, kreatinin, GFR, total bilirubin, direkt bilirubin, ALT, AST, ALP ve GGT değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 9).

Tablo 9: Gruplara göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

Parametreler		Grup 1	Grup 2	P Değeri
		PCP (+) (n=60)	PCP (-) (n=120)	
Lökosit	<i>Ort±Ss</i>	8,18±7,28	11,23±12,50	0,101
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	7,2 (0-31)	8,6 (0-100,5)	
Nötrofil	<i>Ort±Ss</i>	6,68±6,40	8,88±8,32	0,137
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	5,4 (0-28)	7,2 (0-45)	
Lenfosit	<i>Ort±Ss</i>	0,78±1,51	0,74±1,05	0,275
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,3 (0-9,5)	0,5 (0-8,8)	
LDH	<i>Ort±Ss</i>	507,51±479,88	610,77±707,45	0,857
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	375 (53-2430)	361 (113-3761)	
B glukan	<i>Ort±Ss</i>	1,86±3,59	0,53±1,68	0,001
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,1 (0-15,8)	0 (0-9,8)	
CRP	<i>Ort±Ss</i>	12,94±9,35	16,25±11,75	0,112
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	10,8 (1,2-48)	14,2 (0,6-51,6)	
Prokalsitonin	<i>Ort±Ss</i>	3,20±6,03	13,59±33,76	0,269
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,4 (0-33)	1,2 (0-213)	
Üre	<i>Ort±Ss</i>	73,88±47,10	82,40±58,92	0,800
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	63,5 (4-208)	61,4 (14,5-307,2)	
Kreatinin	<i>Ort±Ss</i>	4,33±21,20	1,28±0,87	0,846
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,9 (0,3-164)	1 (0,3-4,4)	
GFR	<i>Ort±Ss</i>	77,20±39,93	74,08±39,49	0,432
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	87,6 (0,3-176)	73,1 (13,6-186)	
Total bilirubin	<i>Ort±Ss</i>	5,53±8,22	4,42±5,96	0,856
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,6 (0,2-34,7)	1,6 (0-31,2)	
Direkt Bilirubin	<i>Ort±Ss</i>	3,86±5,75	3,11±4,47	0,627
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,9 (0-22,5)	1 (0-22,5)	
ALT	<i>Ort±Ss</i>	74,88±131,73	100,08±221,91	0,827
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	33,5 (9-815)	33 (7-1767)	
AST	<i>Ort±Ss</i>	95,66±142,55	135,35±284,45	0,697
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	47 (8-714)	44 (0-1784)	
ALP	<i>Ort±Ss</i>	187,73±224,44	166,75±239,98	0,238
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	120 (29-1305)	97 (11-2146)	
GGT	<i>Ort±Ss</i>	165,72±243,09	124,92±162,61	0,136
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	82 (15-1296)	61,5 (4-1003)	

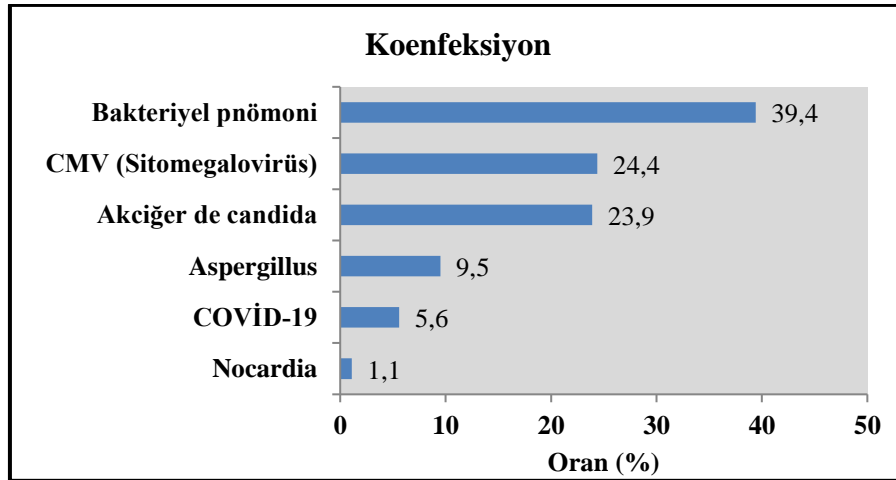
Grup 1 de olgularda B glukon değerleri, grup 2 de yer alan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,05$) (şekil 6).



şekil 6: Gruplara göre Beta Glukan dağılımı

4.4. Koenfeksiyonlara İlişkin zellikler

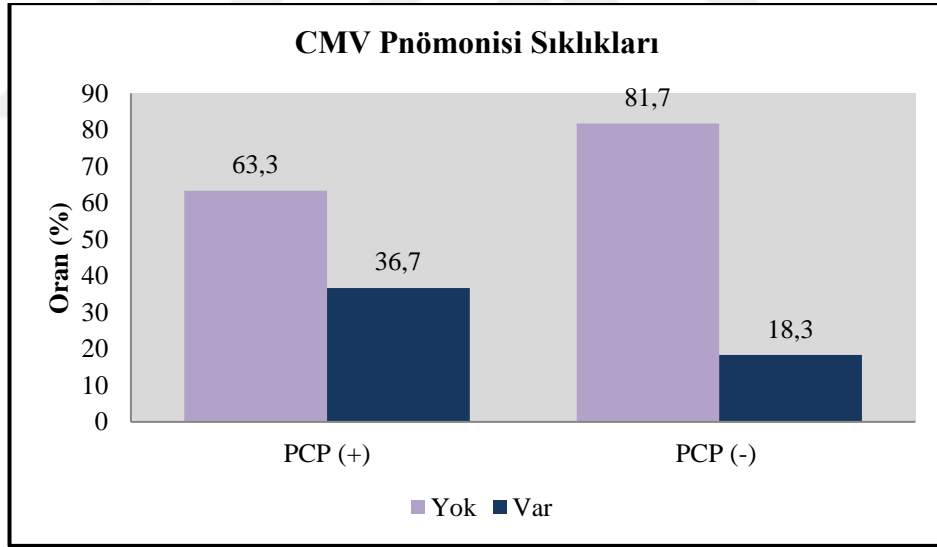
Tüm olgular değerlendirildiğinde Olguların %24,4'ünde ($n=44$) CMV pnömonisi, %9,5'inde ($n=17$) Aspergillus pnömonisi, %23,9'unda ($n=43$) Candida türlerine bağlı pnömoni, %39,4'nde ($n=71$) bakteriyel pnömoni, %5,6'sında ($n=10$) COVID-19 pnömonisi ve %1,1'inde ($n=2$) Nocardia enfeksiyonu saptanmıştır. (şekil 7)



şekil 7: Tüm hastalarda koenfeksiyonların dağılımı

Gruplar birbirleri arasında karşılaştırıldığında grup 1 içerisinde viral, fungal veya bakteriyel koenfeksiyonların eşlik etme sıklığı göz önüne alındığında en sık koenfeksiyonun %36,7 oranla (n=22) CMV pnömonisi olduğu görüldü. Aspergillus pnömonisi %15 (n=9), Candida enfeksiyonu %20 (n=12), bakteriyel pnömoni %31,7 (n=19), COVID-19 enfeksiyonu %8,3 (n=5) VE Nocardia enfeksiyonu %3,3 (n=2) oranlarında görüldü. Grup 2 içerisinde ise en sık eşlik eden koenfeksiyonun %43,3 (n=52) oran ile bakteriyel pnömoni olduğu görüldü. Grup 2 içerisinde koenfeksiyonlar CMV %18,3 (n=22), Aspergillus pnömonisi %6,7 (n=8), Candida enfeksiyonu %25,8 (n=31) ve COVID-19 %4,2 (n=5) oranlarında görüldü. Gruplara göre Aspergillus, akciğer de kandida, bakteriyel pnömoni, COVID-19 ve Nokardiya görülme durumları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Ancak PCP (+) grubundaki olgularda CMV görülme oranı, PCP (-) grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,007$) (Şekil 8).



Şekil 8: Gruplar arası CMV Pnömonisi Sıklığı

Gruplar arası radyolojik tutulum skorları, barotravma gelişimleri (pnömotoraks ve pnömomediastinum), plevral efüzyon durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Grup1 içerisinde radyolojik tutulum görülme sıklığı %96,7 (n=58), grup 2 de ise %99,2 (n=119) olarak saptanmıştır. Her iki grupta da en sık

saptanan radyolojik tutulum 4 kadranda da buzlu cam alanları/ konsolidasyon/ infiltrasyon görülmesidir. Radyolojik tutulum skoru 4 olan hastaların oranları grup 1 ve grup 2 de sırası ile %65,5 (n=38) ve %65,8 (n=79) olarak belirlenmiştir. Grup 1 de barotravma sıklığı %8,3 (n=5) olarak görülürken grup 2 içerisinde de %8,3 (n=10) olarak saptanmıştır. Pnömomediastinum yalnızca grup 1 içerisinde tek bir hastada (%1,7) görülmüştür. Gruplar arasında plevral efüzyon görülme sıklıkları sırası ile grup 1 ve 2 de %33,3 (n=20) ve %40 (n=48) olarak görülmüştür. Radyolojik tutulumla ilişkin özelliklerin dağılımları tablo 10’ da paylaşılmıştır.

Tablo 11: Radyolojik tutulumla ilişkin özellikler

		Grup1 (n=60)	Grup 2 (n=120)	P Değeri
		n (%)	n (%)	
Radyolojik Tutulum				
	Yok	2 (3,3)	1 (0,8)	0,258
	Var	58 (96,7)	119 (99,2)	
	0 derece	1 (1,7)	3 (2,5)	0,891
	1 derece	1 (1,7)	6 (5,0)	
	2 derece	10 (17,2)	18 (15,0)	
	3 derece	8 (13,8)	14 (11,7)	
	4 derece	38 (65,5)	79 (65,8)	
Barotravma				
	Yok	55 (91,7)	110 (91,7)	1,000
	Var	5 (8,3)	10 (8,3)	
Pnömotoraks	Var	5 (8,3)	5 (4,2)	0,305
Pnömomediastinum	Var	1 (1,7)	0 (0,0)	0,333
Plevral Efüzyon	Var	20 (33,3)	48 (40,0)	0,384

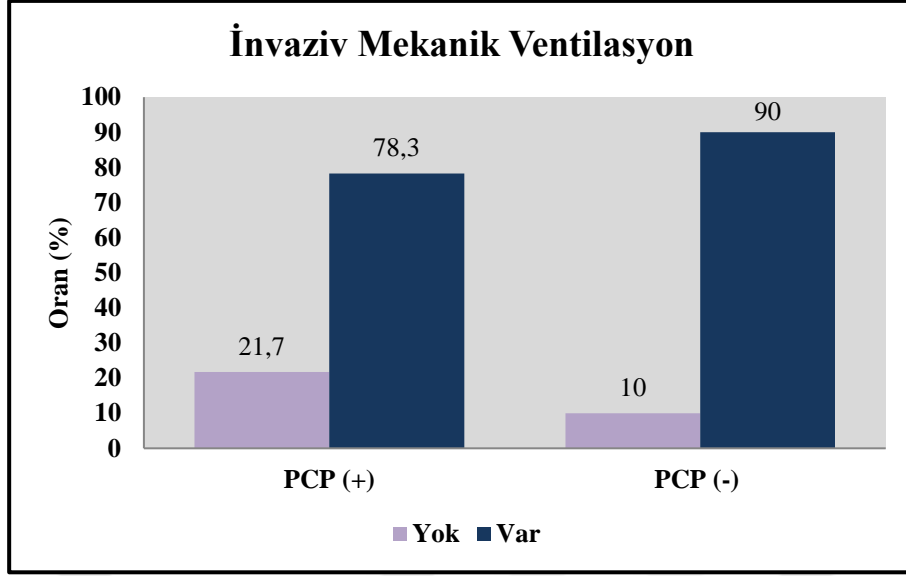
4.5. Klinik Seyirler

Hastaların klinik seyirleri incelendiğinde nazal oksijen terapisinden invaziv mekanik ventilasyona kadar ilerleyen bir spektrumda solunum desteği ihtiyaçları olduğu görüldü. Grup 1 ve 2 içerisinde yüksek oranda hastanın invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu izlendi. Grup 1 içerisinde %3,3 hasta (n=2) maske oksijen desteği, %11,7 hasta (n=7) non invaziv mekanik ventilasyon, %78,3 hasta ise (n=47) invaziv mekanik ventilasyon desteğinde takip edildi. Grup 1 içerisinde semptom

başlangıcından invaziv mekanik ventilasyon uygulanan güne kadar geçen süre en az 0 en çok 36 gün, medyan 4 olmak üzere ortalama $6,44\pm 7,35$ gün olarak saptandı. Grup 1 içerisinde invaziv mekanik ventilasyon süresi hasta sonlanımlarından bağımsız olarak en az 0 en çok 70 gün medyanları 5,5 gün olmak üzere ortalama $11,00\pm 15,35$ olarak saptandı. Grup 2 için değerlendirmede %2,5 (n=3) hasta maske oksijen tedavisi ile, %6,7 (n=8) hasta non invaziv mekanik ventilasyon desteği ile, %90 hasta ise (n=108) invaziv mekanik ventilasyon desteği ile takip edildi. Semptom başlangıcından invaziv mekanik ventilasyon uygulanan güne kadar geçen süre en az 0 en çok 60 medyan 3 gün olmak üzere ortalama $5,59\pm 9,12$ gün olarak hesaplandı. Hasta sonlanımlarından bağımsız olacak şekilde en az 0 en çok 62 medyan 8 gün olmak üzere ortalama $13,53\pm 14,41$ olarak hesaplandı (Tablo 11). Gruplar arasında maske oksijen ve noninvaziv mekanik ventilasyon açısından farklılık saptanmazken invaziv mekanik ventilasyon alan hastaların görülme oranı PCP negatif hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (p=0.0406) (Şekil 9).

Tablo 12: Klinik seyir ve invaziv mekanik ventilasyon ilişkin değerler

		Grup 1	Grup 2	P
		PCP +	PCP –	Değeri
		(n=60)	(n=120)	
		n (%)	n (%)	
Semptom -YBÜ (Gün)	<i>Ort±Ss</i>	4,86±6,16	2,69±5,77	0,001
	<i>Medyan</i>	2	1	
	<i>(Min-Maks)</i>	(0-25)	(0-39)	
Solunum Desteği				
Nazal-maske	Yok	58 (96,7)	117 (97,5)	1,000
	Var	2 (3,3)	3 (2,5)	
NİMV	Yok	53 (88,3)	112 (93,3)	0,253
	Var	7 (11,7)	8 (6,7)	
İMV	Yok	13 (21,7)	12 (10,0)	0,0406
	Var	47 (78,3)	108 (90,0)	
İMV Süresi	<i>Ort±Ss</i>	11,00±15,35	13,53±14,41	0,080
	<i>Medyan</i>	5,5	8	
	<i>(Min-Maks)</i>	(0-70)	(0-62)	
Semptom -İMV (Gün)	<i>Ort±Ss</i>	6,44±7,35	5,59±9,12	0,148
	<i>Medyan</i>	4	3	
	<i>(Min-Maks)</i>	(0-36)	(0-62)	



Şekil 9: Gruplar arası invaziv mekanik ventilasyona ilişkin dağılım

Gruplara göre semptom başlangıcından YBÜ yatışına kadar geçen süreler iki grup arasında karşılaştırıldığında Grup 1 de en az 0 en çok 25 medyanları 2 gün olmak üzere ortalama süre $4,86 \pm 6,16$ gün olarak saptandı. Grup 2 de ise en az 0 en çok 39 gün medyanları 1 olmak üzere ortalama süre $2,69 \pm 5,77$ gün olarak hesaplandı (Tablo T) İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$).

Gruplara göre intervaller ve sonlanıma ilişkin özellikler karşılaştırılmasında grup 1 de mortalitenin %85, grup 2 de ise %82,5 olduğu görüldü. Yoğun bakımda kalış süreleri karşılaştırıldığında grup 1 de en az 1 en çok 81, medyan 9,5 gün olmak üzere ortalama kalış süresi $15,05 \pm 16,87$ gün olarak, hastanede kalış süresi en az 2 en çok 128, medyan 19 gün olmak üzere ortalama $25,14 \pm 21,16$ gün olduğu ve tanı konulması sonrası sonlanıma kadar geçen sürenin en az 0 en çok 74 medyan 10,5 gün olmak üzere ortalama $15,98 \pm 16,52$ gün olduğu hesaplandı. Grup 2 için ise yoğun bakımda kalış süreleri en az 1 en çok 74 medyan 14 gün olmak üzere ortalama $18,12 \pm 15,36$ gün, hastanede kalış süreleri en az 3 en çok 93 medyan 24 gün olmak üzere ortalama $27,88 \pm 18,91$ gün olduğu ve tanı konulması sonrası sonlanıma kadar geçen sürenin en az 0 en çok 60 medyan 11 gün olacak şekilde ortalama $14,29 \pm 12,62$ gün olduğu saptanmıştır (Tablo 12). PCP pozitif grup ile negatif grup arasında semptom başlangıcından YBÜ' ye yatış gününe kadar geçen süreler arasında istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmifstir (p=0,01). PCP (+) grubundaki olgularin yoğun bakımda kalif süreleri, PCP (-) grubundakilerden istatistiksel olarak anlamli düşük saptanmifstir (p=0,040). Gruplara göre hastanede kalif süreleri, istatistiksel olarak anlamli farklılık göstermemektedir.

Tablo 13: Gruplar arası klinik seyir ve yatif sürelerine ilişkin veriler

İntervaller		Grup 1 PCP + (n=60)	Grup 2 PCP - (n=120)	P Değeri
Yoğun Bakım Kalif Süresi (Gün)	Ort±Ss	15,05±16,87	18,12±15,36	0,040
	Medyan	9,5	14	
	(Min-Maks)	(1-81)	(1-74)	
Hastanede Kalif Süresi (Gün)	Ort±Ss	25,14±21,16	27,88±18,91	0,163
	Medyan	19	24	
	(Min-Maks)	(2-128)	(3-93)	
Tanı Sonrası Sonlanım (Gün)	Ort±Ss	15,98±16,52	14,29±12,62	0,769
	Medyan	10,5	1	
	(Min-Maks)	(0-74)	(0-60)	

PCP pozitif olan olgularda eşlik eden koenfeksiyon olma durumlarına göre radyolojik tutulumların karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamli ilişki saptanamamifstir (Tablo 13).

Tablo 14: PCP pozitif olan olguların eşlik eden koenfeksiyon olma durumlarına göre radyolojik tutulumlarının karşılaştırılması

	Koenfeksiyon		P Değeri	
	Yok (n=20)	Var (n=40)		
Radyolojik tutulum	Yok	2 (10,0)	0 (0,0)	0,107
	Var	18 (90,0)	40 (100,0)	

PCP pozitif saptanan hastaların %80'i (n=50) tedavi alabilmiştir. %20 hasta TMP-SMX tedavisi başlanamamifstir. PCP pozitif grupta exitus gelişen (n=51) hastaların %80,39'u (n=41) TMP-SMX tedavisi başlanmifş olan hastalardır. Tedavi başlanan

hastalar içerisinde mortalite oranı değerlendirildiğinde %82 olduğu görüldü. Tedavi almayan %20'lik dilim içerisinde ise mortalite oranı %100'dür. TMPX-SMX tedavisi sırasında adjuvan olarak veya ek hastalıkları ile klinik durumları sebebiyle steroid alan hastalar %34 oranındadır (n=17). TMP-SMX tedavisine ek olarak steroid alan hasta grubunda mortalite oranı %76,47 saptanırken ek steroid almayan hasta grubunda mortalite %88,37'dir. Tedaviyle mortalite ilişkisine ait bulgular tablo 14'te paylaşılmıştır.

Tablo 15: Tedavi ile mortalite ilişkisi

n=60	Exitus		Yaşıyor		Mortalite
	N	Yüzde %	N	Yüzde %	
TPM-SMX					
Var	41	%80,39	9	%100	%82
Yok	10	%19,61	0	%0	%100
Adjuvan Steroid					
Var	13	%25,49	4	%44,44	%76,47
Yok	38	%74,51	5	%55,56	%88,37

PCP pozitif olgularda semptom başlangıcından tanıya, yoğun bakım yatışına, invaziv mekanik ventilasyona, tedaviye ve hasta sonlanımına kadar geçen süre ile tedavi sonrası PCR negatifleşmeye kadar geçen süre, yoğun bakımda ve hastanede yatış günleri intervaller olarak değerlendirilip bunlar arasında korelasyon varlığı olup olmadığı araştırılmıştır. Karşılaştırılan intervaller ile ilişkili bulgular tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 16: PCP (+) Olgularda Semptom-İMV, Semptom-Tanı, Semptom-Tedavi, Semptom-YBÜ, Tedavi-Negatif PCR, Sonlanım Günü, YBÜ' de Kalış ve Hastanede Kalış Sürelerinin İlişkisi

	r/ p	B	C	D	E	F	G	H	I
A	r	0,568	0,329	0,611	0,195	0,032	0,183	0,277	0,311
	p	0,001	0,012*	0,001**	0,147	0,816	0,182	0,041*	0,021*
B	r		0,604	0,664	0,156	0,075	0,098	0,258	0,407
	p		0,001**	0,001**	0,242	0,581	0,474	0,055	0,002**
C	r			0,376	0,554	0,385	0,367	0,367	0,327
	p			0,004**	0,001**	0,003**	0,005**	0,005**	0,014*
D	r				0,103	0,126	0,145	-0,041	0,306
	p				0,447	0,360	0,291	0,764	0,023*
E	r					0,333	0,621	0,537	0,417
	p					0,011*	0,001**	0,001**	0,001**
F	r						0,717	0,473	0,499
	p						0,001**	0,001**	0,001**
G	r							0,714	0,676
	p							0,0001**	0,001**
H	r								0,602
	p								0,001**

A: Semptom-İMV arası süre (gün), B: Semptom-tanı arası süre (gün), C: Semptom-Tedavi arası süre (gün), D: Semptom-YBÜ arası süre (gün), E: Tedavi varlığı, F: Tedavi-negatif PCR testi arası süre (gün), G: Sonlanım (gün), H: YBÜ de kalış süresi (gün), I: Hastanede kalış süresi (gün)
r: Spearman's Korelasyon Katsayısı, **: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$

Semptom- İMV süresi (gün) ile semptom-tanı süresi (gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,604$; $p=0,001$; $p < 0,01$). Semptom-İMV süresi ile semptom- tedavi başlangıcı süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,664$; $p=0,001$; $p < 0,01$). Semptom-İMV süresi ile YBÜ' de kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,277$; $p=0,041$; $p < 0,05$). Semptom-İMV süresi ile hastanede kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,311$; $p=0,021$; $p < 0,05$). Semptom-tanı süresi ile semptom-tedavi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,376$; $p=0,004$; $p < 0,01$). Semptom-tanı süresi ile semptom-YBÜ süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,554$; $p=0,001$; $p < 0,01$). Semptom-tanı süresi ile hastanede kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,407$; $p=0,002$; $p < 0,01$). Semptom-tedavi süresi ile hastanede kalış süresi arasında

istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,306$; $p=0,023$; $p<0,05$). Semptom-YBÜ ile tedavi-negatif PCR süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,333$; $p=0,011$; $p<0,05$). Semptom-YBÜ süresi ile sonlanım günü arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,621$; $p=0,001$; $p<0,01$). Semptom-YBÜ süresi ile YBÜ' de kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,537$; $p=0,001$; $p<0,01$). Semptom-YBÜ süresi ile hastanede kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,417$; $p=0,001$; $p<0,01$). Tedavi-Negatif PCR ile sonlanım günü arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,717$; $p=0,001$; $p<0,01$). Tedavi-Negatif PCR süresi ile YBÜ' de kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,473$; $p=0,001$; $p<0,01$). Tedavi-Negatif PCR süresi ile hastanede kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,499$; $p=0,001$; $p<0,01$). Sonlanım günü ile YBÜ' de kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,714$; $p=0,0001$; $p<0,01$). Sonlanım günü ile hastanede kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,676$; $p=0,001$; $p<0,01$). YBÜ' de kalış süresi ile hastanede kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,602$; $p=0,001$; $p<0,01$).

4.6. Tek ve Çok Değişkenli Değerlendirmeler

Yapılan analizler doğrultusunda demografik klinik radyolojik ve laboratuvar parametrelerinin PCP pozitifliği ile olan ilişkileri univaryant modellemeler ile değerlendirildiğinde ek hastalıklar, solid malignite varlığı ve hematolojik malignite varlığının anlamlı tahmini rölatif risk oluşturmadığı görüldü. Benzer şekilde immünsüpresyon durumlarının da PCP pozitifliği açısından tahmini rölatif risk oluşturmadığı görüldü. Hastaların semptomatolojileri incelendiğinde ateş ve nefes darlığının anlamlı tahmini rölatif risk oluşturmadığı ancak öksürüğün PCP PCR pozitif görülme riskini 2,39 kat artırdığı görülmektedir (%95 CI: 1,22 - 4,69, $P=0,0114$). ARDS gelişiminin PCP PCR pozitifliği görülme riskini 1,97 kat artırdığı görülmüştür (%95 CI:1,05-3,70, $p=0,340$). ARDS alt kategorilerinden ise hafif ve orta derecede ARDS varlığının tahmini rölatif risk artışına neden olmadığı fakat ağır ARDS

gelişiminin riski 2,62 kat artırdığı saptandı (%95 CI:1,31-5,23, P=0,0063). Koenfeksiyonlar ile ilişkisi değerlendirildiğinde Aspergillus, Candida enfeksiyonu, bakteriyel pnömoni, COVID-19 ve Nocardia enfeksiyonlarının istatistiksel açıdan anlamlı tahmini rölatif riski artışına sebep olmadığı fakat CMV pnömonisi varlığının riski 2,58 kat artırdığı saptandı (CI%95:1,28-5,19, p=0,0080). Radyolojik tutulum varlığı ve dereceleri ile barotravma ve plevral efüzyon gelişiminin istatistiksel açıdan anlamlı tahmini rölatif riski artışına sebep olmadığı saptandı. Laboratuvar değerleri arasından sadece B glukan değerinin istatistiksel açıdan anlamlı tahmini rölatif riski artışına sebep olduğu ve riski 1,22 kat artırdığı saptandı (%95 CI:1,06-1,41, p=0,0056). Klinik seyirleri incelendiğinde maske oksijen tedavisi, non invaziv mekanik ventilasyon varlığı, İMV süresi, semptom başlangıcından İMV ye kadar geçen süre, septik şok varlığı ve MODS varlığının gelişiminin istatistiksel açıdan anlamlı tahmini rölatif riski artışına sebep olmadığı saptandı. Ancak İMV varlığının risk rölatif risk artışı 0,4 kat olarak hesaplandı (%95 CI: 0,17-0,95, p=0,0368). Hasta sonlanımları, exitus durumları, hastanede yatış süreleri ve yoğun bakımda yatış süreleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı tahmini rölatif riski artışına sebep olan faktör görülmedi (Tablo 16).

Tablo 17: Demografik ve klinik verilerin PCP pozitifliğine etkilerinin tek değişkenli analizi

Değişken	OR	%95 CI	P Değeri
EK HASTALIKLAR			
KAH	0,74	0,32- 1,73	0,4917
KKY	1,85	0,64- 5,37	0,2583
HT	0,54	0,26- 1,13	0,1023
KOAH	1,22	0,42- 3,54	0,7114
İACH	>9999	0,00- inf	0,9998
DM	0,48	0,21- 1,13	0,0945
Hipotiroidi	1,34	0,22- 8,27	0,7492
KBY	0,69	0,24- 2,01	0,4946
KCS	1,1	0,53- 2,25	0,8048
SVO	0,56	0,11- 2,77	0,4738

Tablo 16: Demografik ve klinik verilerin PCP pozitifliğine etkilerinin tek değişkenli analizi (devamı)

Değişken	OR	%95 CI	P Değeri
Solid Malignite			
Var	0,84	0,42- 1,71	0,636
Akciğer	2,51	0,80- 7,83	0,1131
Meme	0	0,00- inf	0,9986
Kolon	0,79	0,15- 4,21	0,7856
Rektum	0,66	0,07- 6,49	0,7225
Mide	0,49	0,05- 4,50	0,5294
HCC	0	0,00- inf	0,9986
Serviks	0	0,00- inf	0,9998
Pankreas	0	0,00- inf	0,999
Kolanjioca	0	0,00- inf	0,999
Tiroid	0	0,00- inf	0,9998
Prostat	2,02	0,12- 32,82	0,622
Osteosarkom	0	0,00- inf	0,9998
Kondrosarkom	>9999	0,00- inf	0,9998
Testis	0	0,00- inf	0,999
Mesane	0	0,00- inf	0,9998
GBM	>9999	0,00- inf	0,9985
Hematolojik Malignite			
Var	1,04	0,53- 2,03	0,9094
ALL	1,36	0,37- 5,00	0,6465
AML	0,75	0,25- 2,21	0,5992
MM	0,56	0,11- 2,77	0,4738
MDS	1	0,09- 11,25	1
KLL	>9999	0,00- inf	0,9997
KML	0	0,00- inf	0,9998
FL	2,02	0,12- 32,82	0,622
DBBHL	2,05	0,40- 10,49	0,3876
PTHL	0	0,00- inf	0,9986
Hodgkin	4,21	0,75- 23,70	0,1026
KİT	1,17	0,54- 2,50	0,6928
İmmünsüpresyon			
Var	1,17	0,59- 2,32	0,6473
Steroid	1,44	0,76- 2,74	0,2684
İmmünsüpresifler	1,09	0,54- 2,17	0,8128
Hedefe Yönelik Tdv	2,06	0,87- 4,84	0,0982
KT/RT	0,97	0,52- 1,80	0,916

Tablo 16: Demografik ve klinik verilerin PCP pozitifliğine etkilerinin tek değişkenli analizi (devamı)

Değişken	OR	%95 CI	P Değeri
Semptomlar			
Ateş	1	0,53- 1,89	1
Öksürük	2,39	1,22- 4,69	0,0114
Nefes Darlığı	0,22	0,04- 1,26	0,0903
ARDS			
Var	1,97	1,05- 3,70	0,034
Hafif	1,64	0,42- 6,36	0,4721
Orta	1	0,40- 2,49	1
Ağır	2,62	1,31- 5,23	0,0063
Koenfeksiyon			
CMV	2,58	1,28- 5,19	0,008
Aspergillus	2,45	0,89- 6,71	0,0818
Kandida	0,72	0,34- 1,52	0,3881
Bakteriyel Pnömoni	0,61	0,32- 1,16	0,1327
Covid-19	2,09	0,58- 7,52	0,2589
Nocardia	>9999	0,00- inf	0,9989
Radyolojik Tutum			
Var	0,24	0,02- 2,74	0,253
Radyolojik skor	1,07	0,78- 1,45	0,6795
Barotravma	1	0,33- 3,07	1
Pnömotoraks	2,09	0,58- 7,52	0,2589
Pnömomediastinum	>9999	0,00- inf	0,9998
Plevral Efüzyon	0,75	0,39- 1,44	0,3851
Klinik Seyir			
Nazal/Maske	1,34	0,22- 8,27	0,7492
NIMV	1,85	0,64- 5,37	0,2583
İMV	0,4	0,17- 0,95	0,0368
İMV süresi (gün)	0,99	0,97- 1,01	0,2806
Semptom- İMV (gün)	1,01	0,97- 1,05	0,5449
Septik Şok	0,88	0,38- 2,05	0,7713
MODS	1,31	0,70- 2,44	0,3991
Sonlanım			
YBÜ ye sevk	>9999	0,00- inf	0,9998
Servise sevk	0,94	0,41- 2,15	0,889
Exitus	1,2	0,51- 2,81	0,6717
Tanı- sonlanım (gün)	1,01	0,99- 1,03	0,4499

Tablo 16: Demografik ve klinik verilerin PCP pozitifliğine etkilerinin tek değişkenli analizi (devamı)

Değişken	OR	%95 CI	P Değeri
YBÜ Kalış Süre (gün)	0,99	0,97- 1,01	0,2302
Hastanede kalış süresi (gün)	0,99	0,98- 1,01	0,3832
Tamı LAB			
Lökosit	0,97	0,93- 1,00	0,0853
Nötrofil	0,96	0,92- 1,00	0,0779
Lenfosit	1,02	0,80- 1,31	0,8685
LDH	1	1,00- 1,00	0,3305
B-Glukan	1,22	1,06- 1,41	0,0056
CRP	0,97	0,94- 1,00	0,0614
Prokalsitonin	0,96	0,92- 1,00	0,0727
Üre	1	0,99- 1,00	0,3304
Kreatinin	1,09	0,91- 1,31	0,3324
GFR	1	0,99- 1,01	0,6173
Total Bilirubin	1,02	0,98- 1,07	0,3199
Direkt Bilirubin	1,03	0,97- 1,10	0,3509
ALT	1	1,00- 1,00	0,4359
AST	1	1,00- 1,00	0,3301
ALP	1	1,00- 1,00	0,5919
GGT	1	1,00- 1,00	0,2168

Veriler arasında anlamlı tahmini rölatif risk değişimine sebep olan 5 parametre multivaryant analiz ile incelendi. Eksik veriye sahip 25 hasta analiz öncesi dışlanarak 155 hasta üzerinde değerlendirme yapıldı. (Tablo 17). %95 güven aralığı ile oluşturulan modelin p değeri 0,00012, ROC-AUC değeri 0,736 olarak tespit edildi (Şekil 10 A).

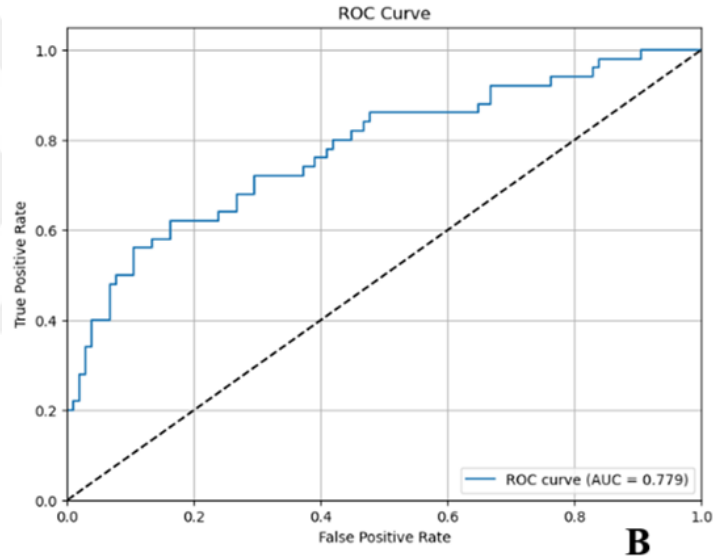
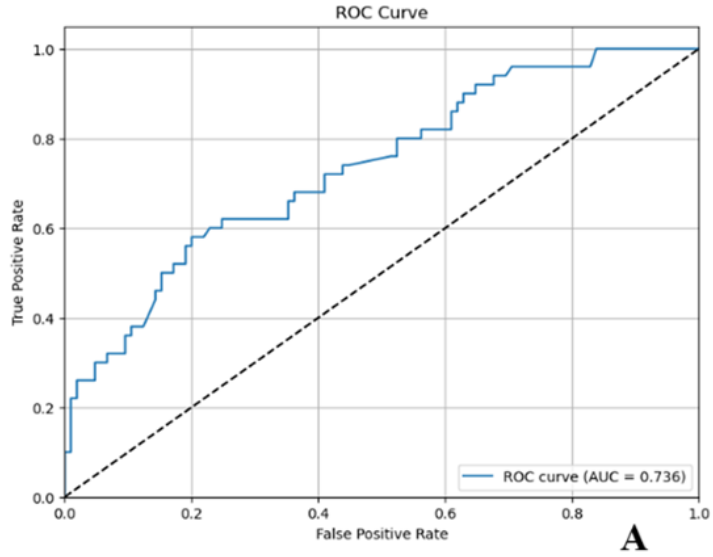
Tablo 17: PCP pozitifliği üzerine etki eden faktörlerin çok değişkenli analizi (Güven aralığı %95)

Multivaryant Analiz, %95 CI- N = 155			
Değişken	OR	%95 CI	P değeri
B- Glukan	1,22	1,05- 1,43	0,0104
İMV	0,18	0,06- 0,50	0,0011
CMV	1,16	0,80- 1,68	0,4273
ARDS	2,60	1,16- 5,84	0,0206
Öksürük	1,67	0,74- 3,76	0,219
Model P-Value		0,00012	
ROC-AUC		0,736	

Aynı değerlendirme 155 hasta üzerinde güven aralığı %90 olacak şekilde yapıldığında ise mevcut parametrelere ek olarak lökosit sayısı, nötrofil sayısı CRP değeri, nefes darlığı semptomu varlığı, hedefe yönelik tedavi almış olması ve diyabetes mellitus varlığı istatistiksel olarak anlam kazanmıştır (Tablo 18). %90 güven aralığı ile oluşturulan modelin p değeri 0,000032, ROC-AUC değeri ise 0,779 olarak tespit edildi (Şekil 10 B).

Tablo18: PCP pozitifliği üzerine etki eden faktörlerin çok değişkenli analizi (Güven aralığı %90)

Multivaryant Analiz, %90 CI, n = 155			
Değişken	OR	%95 CI	P değeri
B- Glukan	1,22	1,05- 1,43	0,0104
İMV	0,18	0,06- 0,50	0,0011
CMV	1,16	0,80- 1,68	0,4273
ARDS	2,60	1,16- 5,84	0,0206
Öksürük	1,67	0,74- 3,76	0,219
Lökosit	0,96	0,80- 1,15	0,7078
Nötrofil	1,00	0,82- 1,22	0,9944
CRP	0,96	0,93- 1,00	0,0955
Nefes darlığı	0,14	0,03- 0,79	0,0606
Hedefe Yönelik Tedavi	1,53	0,60- 3,87	0,4544
DM	0,29	0,11- 0,79	0,0417
Model P-Değeri		0,000032	
ROC-AUC		0,779	



Şekil 10: PCP pozitifliği üzerine etki eden faktörlerin çok değişkenli analizi; Şekil 10 A: CI=%95, Şekil 10 B: CI=%90.

4.7. İMV Üzerine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

İMV üzerine etki eden faktörleri belirlemek amacıyla univariable ve multivariable lineer regresyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Univariable değerlendirmelerde akut respiratuar distress sendromunun İMV üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,01$). Akut respiratuar distress sendromunun olmaması referans olarak alındığında akut respiratuar distress

sendromunun olması İMV riskini 9,706 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 9,706 (1,921-49,038), p=0.006]. Septik şok olmaması referans olarak alındığında septik şok olması İMV riskini 36,000 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 36,000 (5,927-218,669), p=0.001]. Multiorgan yetmezlik sendromunun olmaması referans olarak alındığında multiorgan yetmezlik sendromunun olması İMV riskini 6,458 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 6,458 (1,554-26,834), p=0.010]. LDH değerlerinin İMV üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,017; p<0,05). LDH değerlerindeki 1 birimlik artış, İMV riskini 1,006 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 1,006 (1,001-1,011), p=0.017].

Univariable değerlendirmelerde anlamlı ya da anlamlılığa yakın (p<0.200) düzeyde etkileri olduğu saptanan değişkenler (yoğun bakım hasta tipi, ek hastalık, malignite solid, malignite hematolojik, plevral efüzyon, akut respiratuar distress sendromu, septik şok, multiorgan yetmezlik sendromu, lökosit, lenfosit, LDH, CRP, üre ve GFR) multivariable değerlendirmeye dahil edilmiştir. Enter method kullanılarak gerçekleştirilen değerlendirmenin sonucunda modelde multiorgan yetmezlik sendromu ve LDH değerlerinin anlamlı şekilde yer aldığı gözlenmiştir (F:35,407; p=0,001; p<0,01). Modelin açıklayıcılık katsayısı %87,7'dir. Modele göre; multiorgan yetmezlik sendromu olmaması referans olarak alındığında multiorgan yetmezlik sendromu olması İMV riskini 34,716 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 34,716 (1,795-671,54), p=0.019; p<0.05]. LDH değerlerindeki 1 birimlik artış, İMV riskini 1,016 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 1,016 (1,000-1,032), p=0.048; p<0,05]. Yoğun bakım hasta tipi, ek hastalık, malignite solid, malignite hematolojik, plevral efüzyon, akut respiratuar distress sendromu, septik şok, lökosit, lenfosit, CRP, üre ve GFR değerlerinin etkileri ise anlamlı bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 19).

Tablo19: PCP (+) Grubunda İMV üzerine etkili risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri

n=60	İMV		Univaryant		Multivaryant	
	Yok n, (%)	Var n, (%)	B (95% CI)	P	B (95% CI)	P
<u>Cinsiyet</u>						
Kadın	3 (23,1)	16 (34,0)	Referans	0,455		
Erkek	10 (76,9)	31 (66,0)	0,581 (0,140-2,415)			
<u>Yaş</u>						
Ort±Ss	57,85±13,76	54,26±15,88	0,984 (0,944-1,026)	0,984		
Medyan (Min-Maks)	63 (38-78)	59 (20-82)				
<u>Ünite</u>						
DYBÜ	2 (15,4)	0 (0,0)	Referans	0,999		
GYB	11 (84,6)	46 (100,0)	0,000			
<u>YBÜ hasta tipi</u>						
Cerrahi	4 (30,8)	5 (10,6)	Referans	0,085	Referans	0,257
Dahili	9 (69,2)	42 (89,4)	3,733 (0,834-16,715)		12,090 (0,162-902,153)	
<u>Ek hastalık</u>						
Yok	2 (15,4)	17 (36,2)	Referans	0,169	Referans	0,301
Var	11 (84,6)	30 (63,8)	0,321 (0,064-1,621)		15,806 (0,084-2960,67)	
<u>Malignite Solid</u>						
Yok	12 (92,3)	33 (70,2)	0,196 (0,023-1,659)	0,135	Referans	0,361
Var	1 (7,7)	14 (29,8)	Referans		0,245 (0,012-4,995)	
<u>Malignite Hematolojik</u>						
Yok	12 (92,3)	29 (61,7)	0,134 (0,016-1,122)	0,064		
Var	1 (7,7)	18 (38,3)	Referans			
<u>Solid organ Tx</u>						
Karaciğer	4 (80,0)	4 (80,0)	1,000 (0,045-22,175)	1		
Böbrek	1 (20,0)	1 (20,0)	Referans			
<u>İmmunosupresyon</u>						
Yok	5 (38,5)	13 (27,7)	Referans	0,454		
Var	8 (61,5)	34 (72,3)	1,635 (0,451-5,922)			

Tablo 19: PCP (+) Grubunda İMV üzerine etkili risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri (devamı)

n=60	İMV		Univaryant		Multivaryant	
	Yok n, (%)	Var n, (%)	B (95% CI)	P	B (95% CI)	P
<u>Profeksi</u>						
Yok	13 (100,0)	32 (68,1)	0,000	0,998		
Var	0 (0,0)	15 (31,9)	Referans			
<u>İmmünoterapi</u>						
Yok	13 (100)	42 (89,4)	0,000	0,999		
Var	0 (0)	5 (10,6)	Referans			
<u>Ates</u>						
Yok	9 (69,2)	28 (59,6)	0,655 (0,176-2,437)	0,528		
Var	4 (30,8)	19 (40,4)	Referans			
<u>Öksürük</u>						
Yok	9 (69,2)	24 (54,5)	0,533 (0,143-1,994)	0,35		
Var	4 (30,8)	20 (45,5)	Referans			
<u>Nefes darlığı</u>						
Yok	1 (7,7)	3 (6,8)	Referans	0,914		
Var	12 (92,3)	41 (93,2)	1,139 (0,108-11,976)			
<u>Plevral efüzyon</u>						
Yok	6 (46,2)	34 (72,3)	3,051 (0,862-10,799)	0,084	Referans	0,988
Var	7 (53,8)	13 (27,7)	Referans		0,980 (0,065-14,853)	
<u>ARDS</u>						
Yok	11 (84,6)	17 (36,2)	Referans	0,006**	-	
Var	2 (15,4)	30 (63,8)	9,706 (1,921-49,038)			
<u>Septik sok</u>						
Yok	8 (61,5)	2 (4,3)	Referans	0,001**	-	
Var	5 (38,5)	45 (95,7)	36,000 (5,927-218,669)			
<u>MODS</u>						
Yok	10 (76,9)	16 (34,0)	Referans	0,010*	Referans	0,019*
Var	3 (23,1)	31 (66,0)	6,458 (1,554-26,834)		34,716 (1,795-671,54)	
<u>Semptom- YBÜ</u>						
<i>Ort±Ss</i>	4,69±6,41	4,91±6,16	1,006 (0,907-1,115)	0,91		
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (0-19)	2 (0-25)				

Tablo 19: PCP (+) Grubunda İMV üzerine etkili risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri (devamı)

n=60	İMV		Univaryant		Multivaryant	
	Yok n, (%)	Var n, (%)	B (95% CI)	P	B (95% CI)	P
<u>Sonlanım (gün)</u>						
<i>Ort±Ss</i>	20,91±19,25	14,83±15,82	0,981 (0,947-1,016)	0,28		
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	16 (2-74)	10 (0-64)				
<u>Yoğun bakımda kalış süresi (gün)</u>						
<i>Ort±Ss</i>	15,82±23,81	14,87±15,14	0,997 (0,960-1,035)	0,866		
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	5 (1-81)	10 (1-78)				
<u>Hastanede kalış Süresi (gün)</u>						
<i>Ort±Ss</i>	30,82±33,8	23,81±17,24	0,987 (0,960-1,014)	0,336		
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	18 (8-128)	20 (2-81)				
<u>Lökosit</u>						
<i>Ort±Ss</i>	10,53±7,49	7,52±7,17	0,949 (0,877-1,027)	0,196	Referans	0,901
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	11,1 (0-23,4)	6,3 (0-31)			0,988 (0,812-1,201)	
<u>Nötrofil</u>						
<i>Ort±Ss</i>	7,93±5,52	6,34±6,64	0,964 (0,881-1,055)	0,428		
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	9,1 (0-17,4)	4,5 (0-28)				
<u>Lenfosit</u>						
<i>Ort±Ss</i>	1,31±2,55	0,63±1,06	0,786 (0,546-1,131)	0,195	Referans	0,605
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,5 (0-9,5)	0,3 (0-6,8)			0,472 (0,027-8,125)	
<u>LDH</u>						
<i>Ort±Ss</i>	255,46±108,53	581,98±521,28	1,006 (1,001-1,011)	0,017*	Referans	0,048*
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	203 (112-430)	417 (53-2430)			1,016 (1,000-1,032)	
<u>B glukan</u>						
<i>Ort±Ss</i>	0,84±2,61	2,2±3,82	1,163 (0,895-1,511)	0,260		
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,1 (0-9,5)	0,1 (0-15,8)				
<u>CRP</u>						
<i>Ort±Ss</i>	9,42±7,02	13,91±9,74	1,068 (0,981-1,162)	0,129	Referans	0,177
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	6,9 (1,5-25,8)	12,9 (1,2-48)			1,173 (0,931-1,477)	

Tablo 19: PCP (+) Grubunda İMV üzerine etkili risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri (devamı)

n=60	İMV		Univaryant		Multivaryant	
	Yok n, (%)	Var n, (%)	B (95% CI)	P	B (95% CI)	P
Prokalsitonin						
Ort±Ss	1,46±1,53	3,65±6,67	1,168 (0,835-1,635)	0,365		
Medyan (Min-Maks)	1,3 (0,1-5,1)	1,4 (0-33)				
Üre						
Ort±Ss	94,48±57,04	68,18±42,93	0,989 (0,977-1,001)	0,084	Referans	0,238
Medyan (Min-Maks)	84 (26-208)	59 (4-200)			0,983 (0,954-1,012)	
Kreatinin						
Ort±Ss	3,4±6,53	4,59±23,77	1,003 (0,969-1,038)	0,858		
Medyan (Min-Maks)	1,2 (0,5-24,7)	0,9 (0,3-164)				
GFR						
Ort±Ss	62,91±42,41	81,15±38,76	1,012 (0,996-1,028)	0,148	Referans	0,512
Medyan (Min-Maks)	60,4 (2,6-127)	89,8 (0,3-176)			1,019 (0,964-1,076)	
Total bilirubin						
Ort±Ss	4,20±4,73	5,89±8,95	1,030 (0,939-1,130)	0,531		
Medyan (Min-Maks)	3 (0,2-15,9)	1,4 (0,3-34,7)				
Direkt bilirubin						
Ort±Ss	2,91±3,59	4,12±6,22	1,044 (0,916-1,189)	0,519		
Medyan (Min-Maks)	2,1 (0,1-12,2)	0,9 (0-22,5)				
ALT						
Ort±Ss	43,33±38,1	83,11±145,9	1,005 (0,993-1,018)	0,403		
Medyan (Min-Maks)	33,5 (9-144)	32,5 (10-815)				
AST						
Ort±Ss	49,33±51,05	107,74±156	1,006 (0,995-1,018)	0,254		
Medyan (Min-Maks)	37 (8-184)	50,5 (8-714)				
ALP						
Ort±Ss	189,5±218,9	187,23±228,49	1,000 (0,997-1,003)	0,975		
Medyan (Min-Maks)	117 (32-846)	120 (29-1305)				
GGT						
Ort±Ss	109,58±107,69	181,76±268,	1,002 (0,997-1,007)	0,390		
Medyan (Min-Maks)	79,5 (15-390)	84,5 (16-1296)				

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

PCP negatif hastalarda da IMV üzerine etki eden faktörleri belirlemek amacıyla univariable ve multivariable lineer regresyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Univariable değerlendirmelerde cinsiyetin IMV üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,023$; $p<0,05$). Cinsiyetin adın olması referans olarak alındığında cinsiyetin erkek olması IMV riskini 4,353 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 4,353 (1,226-15,455), $p=0.023$]. Ünitenin DYBÜ olması referans olarak alındığında ünitenin GYB olması IMV riskini 7,000 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 7,000 (1,044-46,949), $p=0.045$]. İmmünsüpresyonun olmaması referans olarak alındığında immünsüpresyon olması IMV riskini 3,477 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 3,477 (1,026-11,791), $p=0.045$]. Septik şok olmaması referans olarak alındığında septik şok olması IMV riskini 362,500 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 62,500 (11,645-335,45), $p=0.001$]. CRP değerlerindeki 1 birimlik artış, IMV riskini 1,125 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 1,125 (1,028-1,231), $p=0.011$; $p<0,05$].

Univaryant değerlendirmelerde anlamlı ya da anlamlılığa yakın ($p<0.200$) düzeyde etkileri olduğu saptanan değişkenler (cinsiyet, ünite, immünsüpresyon, öksürük, akut respiratuar distress sendromu, septik şok, multiorgan yetmezlik sendromu, CRP, üre, ALP ve GGT) multivariable değerlendirmeye dahil edilmiştir. Backward method kullanılarak gerçekleştirilen değerlendirmenin 9.step sonucunda modelde septik şok ve üre değerlerinin anlamlı şekilde yer aldığı gözlenmiştir (F:36,224; $p=0,001$; $p<0,01$). Modelin açıklayıcılık katsayısı %95,4'tür. Modele göre; septik şok olmaması referans olarak alındığında septik şok olması IMV riskini 71,405 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 71,405 (7,361-692,643), $p=0.001$; $p<0.01$]. Üre değerlerindeki 1 birimlik artış, IMV riskini 1,040 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 1,040 (1,003-1,078), $p=0.034$; $p<0,05$]. Cinsiyet, ünite, immünsüpresyon, öksürük, akut respiratuar distress sendromu, multiorgan yetmezlik sendromu, CRP, ALP ve GGT değerlerinin etkileri ise anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20: PCP (-) grubunda İMV üzerine etkili risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri

n=120	IMV		Univaryant		Multivaryant	
	Yok	Var	B (95% CI)	p	B (95% CI)	p
	n, (%)	n, (%)				
<u>Cinsiyet</u>						
Kadın	8 (66,7)	34 (31,5)	Referans	0,023 *	Referans	0,280
Erkek	4 (33,3)	74 (68,5)	4,353 (1,226-15,455)		3,236 (0,384-27,304)	
<u>Yaş</u>						
Ort±Ss	64,33±15,52	58,61±16,53	0,977 (0,939-1,017)	0,254		
Medyan (Min-Maks)	65 (38-91)	60 (18-91)				
<u>Ünite</u>						
DYBÜ	2 (16,7)	3 (2,8)	Referans	0,045 *	Referans	0,484
GYB	10 (83,3)	105 (97,2)	7,000 (1,044-46,949)		0,204 (0,002-17,506)	
<u>YB hasta tipi</u>						
Cerrahi	3 (25)	25 (23,1)	Referans	0,886		
Dahili	9 (75)	83 (76,9)	1,107 (0,278-4,403)			
<u>Ek hastalık</u>						
Yok	3 (25)	40 (37,0)	Referans	0,414		
Var	9 (75)	68 (63,0)	0,567 (0,145-2,216)			
<u>Malignite Solid</u>						
Yok	9 (75)	77 (71,3)	0,828 (0,210-3,263)	0,787		
Var	3 (25)	31 (28,7)	Referans			
<u>Malignite hematolojik</u>						
Yok	9 (75)	74 (68,5)	0,725 (0,185-2,850)	0,646		
Var	3 (25)	34 (31,5)	Referans			
<u>Solid organ Tx</u>						
Karaciğer	1 (50)	17 (81)	4,250 (0,216-83,517)	0,341		
Böbrek	1 (50)	4 (19)	Referans			
<u>İmmünsüpresyon</u>						
Yok	7 (58,3)	31 (28,7)	Referans	0,045 *	Referans	0,555
Var	5 (41,7)	77 (71,3)	3,477 (1,026-11,791)		1,907 (0,224-16,240)	
<u>Proflaksi</u>						
Yok	11 (91,7)	86 (79,6)	0,355 (0,044-2,902)	0,334		
Var	1 (8,3)	22 (20,4)	Referans			
<u>İmmünoterapi</u>						
Yok	12 (100)	105 (97,2)	0,000	0,999		
Var	0 (0)	3 (2,8)	Referans			

Tablo 20: PCP (-) grubunda İMV üzerine etkili risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri

n=120	IMV		Univaryant		Multivaryant	
	Yok	Var	B (95% CI)	p	B (95% CI)	p
	n, (%)	n, (%)				
<u>Ates</u>						
Yok	9 (75)	65 (60,2)	0,504 (0,129-1,968)	0,324		
Var	3 (25)	43 (39,8)	Referans			
<u>Öksürük</u>						
Yok	7 (58,3)	85 (78,7)	2,640 (0,766-9,091)	0,124	0,524 (0,055-4,984)	0,574
Var	5 (41,7)	23 (21,3)	Referans		Referans	
<u>Barotravma</u>						
Yok	11 (91,7)	99 (91,7)	1,000 (0,116-8,653)	1,000		
Var	1 (8,3)	9 (8,3)	Referans			
<u>Plevral efüzyon</u>						
Yok	6 (50)	66 (61,1)	1,571 (0,475-5,196)	0,459		
Var	6 (50)	42 (38,9)	Referans			
<u>ARDS</u>						
Yok	11 (91,7)	65 (60,2)	7,277 (0,906-58,426)	0,062	4,180 (0,222-78,621)	0,339
Var	1 (8,3)	43 (39,8)	Referans		Referans	
<u>Septik sok</u>						
Yok	10 (83,3)	8 (7,4)	Referans	0,001 **	Referans	0,001 **
Var	2 (16,7)	100 (92,6)	62,500 (11,645-335,45)		71,405 (7,361-692,643)	
<u>MODS</u>						
Yok	9 (75,0)	51 (47,2)	Referans	0,081	Referans	0,933
Var	3 (25,0)	57 (52,8)	3,353 (0,860-13,066)		0,869 (0,033-22,972)	
<u>Semptom-YBÜ (gün)</u>						
Ort±Ss	4,00±6,23	2,53±5,73	0,967 (0,888-1,053)	0,436		
Medyan (Min-Maks)	0 (0-17)	1 (0-39)				
<u>Sonlanım (gün)</u>						
Ort±Ss	18,58±9,67	13,81±12,86	0,974 (0,933-1,016)	0,220		
Medyan (Min-Maks)	19,5 (4-32)	10 (0-60)				
<u>YBÜ de kalış süresi (gün)</u>						
Ort±Ss	15,33±13,42	18,43±15,59	1,015 (0,971-1,062)	0,509		
Medyan (Min-Maks)	8,5 (3-43)	14 (1-74)				

Tablo 20: PCP (-) grubunda İMV üzerine etkili risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri

n=120	IMV		Univaryant		Multivaryant	
	Yok	Var	B (95% CI)	p	B (95% CI)	p
	n, (%)	n, (%)				
<u>Hastanede kalış süresi (gün)</u>						
Ort±Ss	25,25±12,11	28,18±19,53	1,009 (0,975-1,044)	0,611		
Medyan (Min-Maks)	27,5 (4-43)	23,5 (3-93)				
<u>Lökosit</u>						
Ort±Ss	9,38±3,99	11,43±13,11	1,018 (0,955-1,085)	0,588		
Medyan (Min-Maks)	9 (1,3-17,3)	8,5 (0-100,5)				
<u>Nötrofil</u>						
Ort±Ss	7,51±3,51	9,04±8,68	1,026 (0,945-1,114)	0,546		
Medyan (Min-Maks)	6,9 (1,2-15,7)	7,2 (0-45)				
<u>Lenfosit</u>						
Ort±Ss	0,96±0,86	0,71±1,07	0,849 (0,550-1,310)	0,459		
Medyan (Min-Maks)	0,7 (0,1-3,3)	0,5 (0-8,8)				
<u>LDH</u>						
Ort±Ss	440,22±273	627,29±734,7	1,001 (0,999-1,002)	0,463		
Medyan (Min-Maks)	330 (205-1021)	370 (113-3761)				
<u>Septik sok</u>						
Yok	10 (83,3)	8 (7,4)	Referans	0,001 **	Referans	0,001 **
Var	2 (16,7)	100 (92,6)	62,500 (11,645-335,45)		71,405 (7,361-692,643)	
<u>MODS</u>						
Yok	9 (75,0)	51 (47,2)	Referans	0,081	Referans	0,933
Var	3 (25,0)	57 (52,8)	3,353 (0,860-13,066)		0,869 (0,033-22,972)	
<u>Semptom-YBÜ (gün)</u>						
Ort±Ss	4,00±6,23	2,53±5,73	0,967 (0,888-1,053)	0,436		
Medyan (Min-Maks)	0 (0-17)	1 (0-39)				
<u>Sonlanım (gün)</u>						
Ort±Ss	18,58±9,67	13,81±12,86	0,974 (0,933-1,016)	0,220		
Medyan (Min-Maks)	19,5 (4-32)	10 (0-60)				
<u>YBÜ de kalış süresi (gün)</u>						
Ort±Ss	15,33±13,42	18,43±15,59	1,015 (0,971-1,062)	0,509		
Medyan (Min-Maks)	8,5 (3-43)	14 (1-74)				

Tablo 18: PCP (-) grubunda İMV üzerine etkili risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri

n=120	İMV		Univaryant		Multivaryant	
	Yok	Var	B (95% CI)	P	B (95% CI)	P
	n, (%)	n, (%)				
Hastanede kalış süresi (gün)						
Ort±Ss	25,25±12,11	28,18±19,53	1,009 (0,975-1,044)	0,611		
Medyan (Min-Maks)	27,5 (4-43)	23,5 (3-93)				
Lökosit						
Ort±Ss	9,38±3,99	11,43±13,11	1,018 (0,955-1,085)	0,588		
Medyan (Min-Maks)	9 (1,3-17,3)	8,5 (0-100,5)				
Nötrofil						
Ort±Ss	7,51±3,51	9,04±8,68	1,026 (0,945-1,114)	0,546		
Medyan (Min-Maks)	6,9 (1,2-15,7)	7,2 (0-45)				
Lenfosit						
Ort±Ss	0,96±0,86	0,71±1,07	0,849 (0,550-1,310)	0,459		
Medyan (Min-Maks)	0,7 (0,1-3,3)	0,5 (0-8,8)				
LDH						
Ort±Ss	440,22±273	627,29±734,7	1,001 (0,999-1,002)	0,463		
Medyan (Min-Maks)	330 (205-1021)	370 (113-3761)				
B glukan						
Ort±Ss	0,19±0,37	0,56±1,76	1,336 (0,510-3,502)	0,555		
Medyan (Min-Maks)	0,1 (0-1,2)	0 (0-9,8)				
CRP						
Ort±Ss	7,53±6,09	17,21±11,84	1,125 (1,028-1,231)	0,011*	Referans	0,056
Medyan (Min-Maks)	4,5 (1-18,4)	15,6 (0,6-51,6)			1,148 (0,966-1,322)	
Prokalsitonin						
Ort±Ss	0,94±1,19	15,05±35,38	1,359 (0,850-2,174)	0,201		
Medyan (Min-Maks)	0,3 (0-3,5)	1,6 (0,1-213)				
Üre						
Ort±Ss	53,05±30,45	85,66±60,48	1,015 (0,998-1,033)	0,081	Referans	0,034*
Medyan (Min-Maks)	41,9 (17-124)	63 (14,5-307,2)			1,040 (1,003-1,078)	
Kreatinin						
Ort±Ss	1,16±0,62	1,3±0,89	1,228 (0,574-2,626)	0,597		
Medyan (Min-Maks)	0,9 (0,5-2,4)	1 (0,3-4,4)				

Tablo 20: PCP (-) grubunda İMV üzerine etkili risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri

n=120	İMV		Univaryant		Multivaryant	
	Yok	Var	B (95% CI)	P	B (95% CI)	P
	n, (%)	n, (%)				
GFR						
<i>Ort±Ss</i>	69,15±35,2	74,63±40,05	1,004 (0,988-1,019)	0,648		
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	75,7 (17,9-117)	73,1 (13,6-186)				
Total bilirubin						
<i>Ort±Ss</i>	3,47±7,02	4,51±5,88	1,036 (0,907-1,183)	0,602		
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,8 (0,3-23)	1,9 (0-31,2)				
Direkt bilirubin						
<i>Ort±Ss</i>	1,94±4,51	3,22±4,47	1,096 (0,886-1,357)	0,397		
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,4 (0,1-14,7)	1,1 (0-22,5)				
ALT						
<i>Ort±Ss</i>	44,55±44,57	106,07±232,4	1,005 (0,994-1,015)	0,393		
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	21 (11-130)	34 (7-1767)				
AST						
<i>Ort±Ss</i>	45,64±32,61	145,03±297,7	1,007 (0,993-1,022)	0,301		
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	30 (16-116)	44,5 (0-1784)				
ALP						
<i>Ort±Ss</i>	78,2±29,43	175,79±250,1	1,013 (0,998-1,028)	0,092	Referans	0,919
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	73 (36-135)	107,5 (11-2146)			1,001 (0,982-1,020)	
GGT						
<i>Ort±Ss</i>	50,7±37,2	132,49±168,5 6	1,010 (0,997-1,024)	0,144	Referance	0,561
<i>Medyan (Min-Maks)</i>	47,5 (12-123)	65 (4-1003)			1,003 (0,992-1,015)	
*p<0,05; **p<0,01						

4.8. Mortalite Üzerine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

Mortalite üzerine etki eden faktörleri belirlemek amacıyla univariable ve multivariable lineer regresyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Univariable değerlendirmelerde ünitelerin mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,011; p<0,05). DYBÜ referans olarak alındığında GYB

olması mortalite riskini 7,487 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 7,487 (1,583-35,417), p=0.001].

Hematolojik malignite bulunması durumunun mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,028; p<0,05). Malignite hematoloji görülmeyenler referans olarak alındığında malignite hematoloji olması mortalite riskini 3,449 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 3,449 (1,152-10,414), p=0.001]. İmmünsüpresyon durumunun mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,005; p<0,01). İmmünsüpresyon görülmeyenler referans olarak alındığında immünsüpresyon olması mortalite riskini 3,143 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 3,143 (1,407-7,018), p=0.001]. Profilaksi durumunun mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,030; p<0,05). Profilaksi görülmeyenler referans olarak alındığında profilaksi olması mortalite riskini 9,496 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 9,496 (1,250-72,137), p=0.001]. Bulgular tablo 21 de paylaşılmıştır.

Tablo 21: Mortalite üzerine etkili demografik risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri

n=180	Mortalite		Univaryant		Multivaryant	
	Yaşıyor n, (%)	Ex n, (%)	B (95% CI)	p	B (95% CI)	p
<u>Cinsiyet</u>						
Kadın	13 (21,3)	48 (78,7)	Referans	0,234		
Erkek	17 (14,3)	102 (85,7)	1,625 (0,731-3,615)			
<u>Yaş</u>						
Ort±Ss	60,63±13,6	57,23±16,64	0,987 (0,962-1,012)	0,294		
Medyan (Min-Maks)	62 (38-91)	60 (18-91)				
<u>Ünite</u>						
DYBÜ	4 (57,1)	3 (42,9)	Referans	0,011*	-	
GYB	26 (15,1)	146 (84,9)	7,487 (1,583-35,417)			
<u>YB hasta tipi</u>						
Cerrahi	10 (27)	27 (73,0)	Referans	0,062	Referans	0,646
Dahili	20 (14)	123 (86,0)	2,278 (0,958-5,414)			

Tablo 21: Mortalite üzerine etkili demografik risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri (devamı)

n=180	Mortalite		Univaryant		Multivaryant	
	Yaşıyor n, (%)	Ex n, (%)	B (95% CI)	p	B (95% CI)	p
<u>Grup</u>						
PCP +	21 (17,5)	99 (82,5)	Referans	0,672		
PCP-	9 (15)	51 (85,0)	1,202 (0,513-2,815)			
<u>Malignite Solid</u>						
Yok	25 (19,1)	106 (80,9)	Referans	0,162	Referans	0,373
Var	5 (10,2)	44 (89,8)	2,075 (0,747-5,770)		0,317 (0,025-3,979)	
<u>Malignite hematolojik</u>						
Yok	26 (21)	98 (79,0)	Referans	0,028*	Referans	0,689
Var	4 (7,1)	52 (92,9)	3,449 (1,152-10,414)		0,582 (0,041-8,198)	
<u>Solid organ Tx</u>						
Karaciğer	7 (26,9)	19 (73,1)	2,036 (0,361-11,479)	0,421		
Böbrek	3 (42,9)	4 (57,1)	Referans			
<u>İmmünsüpresyon</u>						
Yok	16 (28,6)	40 (71,4)	Referans	0,005**	Referans	0,679
Var	14 (11,3)	110 (88,7)	3,143 (1,407-7,018)		1,625 (0,164-16,123)	
<u>Profeksi</u>						
Yok	29 (20,4)	113 (79,6)	Referans	0,030*	-	
Var	1 (2,6)	37 (97,4)	9,496 (1,250-72,137)			
<u>İmmünoterapi</u>						
Yok	29 (16,9)	143 (83,1)	Referans	0,747		
Var	1 (12,5)	7 (87,5)	1,420 (0,168-11,981)			
<u>Ateş</u>						
Yok	21 (18,9)	90 (81,1)	Referans	0,306		
Var	9 (13)	60 (87,0)	1,556 (0,667-3,627)			
<u>Öksürük</u>						
Yok	21 (16,8)	104 (83,2)	1,037 (0,440-2,444)	0,935		
Var	9 (17,3)	43 (82,7)	Referans			
<u>Nefes darlığı</u>						
Yok	2 (33,3)	4 (66,7)	Referans	0,292		
Var	28 (16,4)	143 (83,6)	2,554 (0,446-14,622)			

Tablo 21: Mortalite üzerine etkili demografik risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri (devamı)

n=180	Mortalite		Univaryant		Multivaryant	
	Yaşiyor n, (%)	Ex n, (%)	B (95% CI)	p	B (95% CI)	p
<u>Radvolojik tutulum</u>						
Yok	1 (33,3)	2 (66,7)	Referans	0,451		
Var	29 (16,4)	148 (83,6)	2,552 (0,224-29,079)			
<u>Barotravma</u>						
Yok	28 (17)	137 (83,0)	Referans	0,718		
Var	2 (13,3)	13 (86,7)	1,328 (0,284-6,217)			
<u>Plevral efüzyon</u>						
Yok	14 (12,5)	98 (87,5)	2,154 (0,975-4,756)	0,058	0,173 (0,030-0,997)	0,048*
Var	16 (23,5)	52 (76,5)	Referans		Referans	
<u>Nazal maske</u>						
Yok	26 (14,9)	149 (85,1)	22,923 (2,464-213,299)	0,006**	-	
Var	4 (80)	1 (20,0)	Referans			
<u>İMİV</u>						
Yok	16 (9,7)	149 (90,3)	130,375 (16,073-1057,50)	0,001**	-	
Var	14 (93,3)	1 (6,7)	Referans			
<u>İMİV</u>						
Yok	17 (68)	8 (32,0)	Referans	0,001**	-	
Var	13 (8,4)	142 (91,6)	23,212 (8,418-64,001)			
<u>İMİV süresi (gün)</u>						
Ort±Ss	11,47±19,0	12,93±13,76	1,0007 (0,979-1,036)	0,620		
Medyan (Min-Maks)	0 (0-62)	8 (0-70)				
<u>Semptom-İMİV (gün)</u>						
Ort±Ss	0,80±1,67	7,02±9,02	1,794 (1,352-2,381)	0,001**	2,290 (1,470-3,568)	0,001**
Medyan (Min-Maks)	0 (0-6)	4 (0-62)				
<u>ARDS</u>						
Yok	26 (25)	78 (75,0)	Referans	0,001**	Referans	0,015*
Var	4 (5,3)	72 (94,7)	6,000 (1,997-18,031)		11,193 (1,063-78,134)	

Tablo 21: Mortalite üzerine etkili demografik risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri (devamı)

n=180	Mortalite		Univaryant		Multivaryant	
	Yaşıyor	Ex	B (95% CI)	p	B (95% CI)	p
	n, (%)	n, (%)				
<u>Septik şok</u>						
Yok	22 (78,6)	6 (21,4)	Referans	0,001**	-	
Var	8 (5,3)	144 (94,7)	66,000 (20,905-208,370)			
<u>MODS</u>						
Yok	23 (26,7)	63 (73,3)	Referans	0,001**	Referans	0,019*
Var	7 (7,4)	87 (92,6)	4,537 (1,834-11,228)		7,383 (1,389-39,257)	
<u>Semptom-YBÜ</u>						
Ort±Ss	2,23±4,38	3,70±6,23	1,060 (0,958-1,173)	0,261		
Medyan (Min-Maks)	0,5 (0-17)	1 (0-39)				
<u>Sonlanım (gün)</u>						
Ort±Ss	22,57±13,5	13,28±13,6	0,961 (0,937-0,985)	0,002**	0,927 (0,832-1,032)	0,166
Medyan (Min-Maks)	21 (4-59)	10 (0-74)				
<u>YBÜ kalış (gün)</u>						
Ort±Ss	17,93±15,1	16,95±16,08	0,996 (0,973-1,020)	0,757		
Medyan (Min-Maks)	9 (1-56)	12 (1-81)				
<u>Hastanede kalış (gün)</u>						
Ort±Ss	33,27±19,6	25,72±19,48	0,983 (0,966-1,001)	0,062	0,898 (0,844-0,956)	0,001**
Medyan (Min-Maks)	30,5 (4-85)	21 (2-128)				
<u>Lökosit</u>						
Ort±Ss	11,42±6,48	9,97±11,82	0,990 (0,959-1,021)	0,517		
Medyan (Min-Maks)	10,3 (1-28,1)	7,9 (0-100,5)				
<u>Nötrofil</u>						
Ort±Ss	9,04±5,99	7,97±8,10	0,983 (0,938-1,031)	0,49		
Medyan (Min-Maks)	8,2 (0,6- 26,1)	6,2 (0-45)				
<u>Lenfosit</u>						
Ort±Ss	1,11±1,73	0,68±1,08	0,804 (0,621-1,042)	0,099	0,625 (0,259-1,511)	0,297
Medyan (Min-Maks)	0,7 (0,1-9,5)	0,4 (0-8,8)				

Tablo 21: Mortalite üzerine etkili demografik risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant değerlendirmeleri (devamı)

n=180	Mortalite		Univaryant		Multivaryant	
	Yaşıyor n, (%)	Ex n, (%)	B (95% CI)	p	B (95% CI)	p
<u>LDH</u>						
Ort±Ss	352,19±22 6,41	617,07±679, 95	1,001 (1,000-1,003)	0,07	1,000 (0,997-1,003)	0,942
Medyan (Min-Maks)	309,5 (113-1239)	382 (53-3761)				
<u>CRP</u>						
Ort±Ss	10,68±10,9	16,04±10,94	1,056 (1,009-1,105)	0,018*	0,968 (0,876-1,069)	0,52
Medyan (Min-Maks)	7,2 (1-49,9)	14,8 (0,6-51,6)				
<u>Kreatinin</u>						
Ort±Ss	1,59±1,04	2,44±13,44	1,010 (0,952-1,071)	0,749		
Medyan (Min-Maks)	1,4 (0,5-4,7)	1 (0,3-164)				
<u>GFR</u>						
Ort±Ss	59,65±34,2	78,21±39,91	1,013 (1,002-1,024)	0,021*	1,022 (0,997-1,048)	0,085
Medyan (Min-Maks)	45,5 (9,8-121)	85,7 (0,3-186)				
<u>Total Bilirubin</u>						
Ort±Ss	4,22±6,88	4,89±6,79	1,016 (0,950-1,087)	0,642		
Medyan (Min-Maks)	0,8 (0,2-23)	1,8 (0-34,7)				
<u>Direkt bilirubin</u>						
Ort±Ss	2,83±5,03	3,45±4,92	1,029 (0,936-1,131)	0,554		
Medyan (Min-Maks)	0,4 (0,1-16,9)	1,1 (0-22,5)				
<u>ALT</u>						
Ort±Ss	105,5±328, 45	88,8±159,44	1,000 (0,998-1,001)	0,681		
Medyan (Min-Maks)	23,5 (7-1767)	34 (7-974)				
<u>AST</u>						
Ort±Ss	83,82±194, 07	129,34±254, 75	1,001 (0,999-1,004)	0,386		
Medyan (Min-Maks)	34,5 (8-1052)	48 (0-1784)				
<u>ALP</u>						
Ort±Ss	91,58±59,5 9	189,44±251, 47	1,009 (1,001-1,016)	0,021*	1,013 (0,999-1,028)	0,066
Medyan (Min-Maks)	69,5 (32-282)	120 (11-2146)				
<u>GGT</u>						
Ort±Ss	64,54±81,5	152,66±205, 21	1,007 (1,001-1,013)	0,031*	1,000 (0,988-1,012)	0,988
Medyan (Min-Maks)	37 (12-390)	78,5 (4-1296)				

Nazal maske durumunun mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,01$). Nazal maske görülenler referans olarak alındığında ileri solunum desteği varlığı mortalite riskini 22,923 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 22,923 (2,464-213,299), $p=0.001$]. Non-invaziv mekanik ventilasyon durumunun mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Non-invaziv mekanik ventilasyon görülenler referans olarak alındığında non-invaziv mekanik ventilasyon olmaması mortalite riskini 130,375 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 130,375 (16,073-1057,509), $p=0.001$]. İnvaziv mekanik ventilasyon durumunun mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). İnvaziv mekanik ventilasyon görülmeyenler referans olarak alındığında invaziv mekanik ventilasyon olması mortalite riskini 23,212 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 23,212 (8,418-64,001), $p=0.001$].

Semptom-İMV süresinin mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Semptom-İMV süresindeki 1 birimlik artış, mortalite riskini 1,794 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 1,794 (1,352-2,381), $p=0.001$]. Akut respiratuar distress sendromunun mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Akut respiratuar distress sendromu görülmeyenler referans olarak alındığında Akut respiratuar distress sendromu olması mortalite riskini 6,000 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 6,000 (1,997-18,031), $p=0.001$].

Septik şok durumunun mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Septik şok görülmeyenler referans olarak alındığında septik şok olması mortalite riskini 66,000 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 66,000 (20,905-208,370), $p=0.001$].

Multiorgan yetmezlik sendromunun mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Multiorgan yetmezlik

sendromu görülmeyenler referans olarak alındığında multiorgan yetmezlik sendromu olması mortalite riskini 4,537 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 4,537 (1,834-11,228), p=0.001].

Sonlanım gününün mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,002; p<0,01). Sonlanım günündeki 1 birimlik artış, mortalite riskini 0,961 birim azaltmaktadır [B (95% CI) = 0,961 (0,937-0,985), p=0.001] (Tablo 21).

CRP' nin mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,018; p<0,05). CRP' deki 1 birimlik artış, mortalite riskini 1,056 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 1,056 (1,009-1,105), p=0.001]. GFR' nin mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,021; p<0,05). GFR' deki 1 birimlik artış, mortalite riskini 1,013 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 1,013 (1,002-1,024), p=0.001]. ALP' nin mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,021; p<0,05). ALP' deki 1 birimlik artış, mortalite riskini 1,009 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 1,009 (1,001-1,016), p=0.001]. GGT' nin mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,031; p<0,05). GGT' deki 1 birimlik artış, mortalite riskini 1,007 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 1,007 (1,001-1,013), p=0.001] (Tablo 21).

Univariable değerlendirmelerde anlamlı ya da anlamlılığa yakın (p<0.200) düzeyde etkileri olduğu saptanan değişkenler (yoğun bakım hasta tipi, malignite solid, malignite hematolojik, immünsüpresyon, plevral efüzyon, akut respiratuar distress sendromu, semptom-İMV süresi, septik şok, multiorgan yetmezlik sendromu, sonlanım günü, hastanede kalış süresi, lenfosit, LDH, CRP, GFR, ALP ve GGT) multivaryant değerlendirmeye dahil edilmiştir. Backward method kullanılarak gerçekleştirilen değerlendirmenin 11.step sonucunda modelde plevral efüzyon, semptom-İMV süresi, akut respiratuar distress sendromu, multiorgan yetmezlik sendromu ve hastanede kalış sürelerinin anlamlı şekilde yer aldığı gözlenmiştir (F:83,284; p=0,001; p<0,01). Modelin açıklayıcılık katsayısı %94,2'dir. Modele göre; Plevral efüzyon olmaması referans olarak alındığında plevral efüzyon olması mortalite

riskini 0,173 birim azaltmaktadır [B (95% CI) = 0,173 (0,030-0,997), p=0.048; p<0.05]. Semptom-İMV süresindeki 1 birimlik artış, mortalite riskini 2,290 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 2,290 (1,470-3,568), p=0.001; p<0,01]. Akut respiratuar distress sendromu olmaması referans olarak alındığında akut respiratuar distress sendromu olması mortalite riskini 11,193 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 11,193 (1,063-78,134), p=0.015; p<0.05]. Multiorgan yetmezlik sendromu olmaması referans olarak alındığında multiorgan yetmezlik sendromu olması mortalite riskini 7,383 birim arttırmaktadır [B (95% CI) = 7,383 (1,389-39,257), p=0.019; p<0.05]. Hastanede kalış süresindeki 1 birimlik artış, mortalite riskini 0,898 birim azaltmaktadır [B (95% CI) = 0,898 (0,844-0,956), p=0.001; p<0,01]. Yoğun bakım hasta tipi, ek hastalık, malignite solid, malignite hematolojik, immünsüpresyon, sonlanım günü, lenfosit, LDH, CRP, GFR, ALP ve GGT' nin etkileri ise anlamlı bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 21).

5. TARTIŞMA

Çalışmamız klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak PCP' den şüphelenilen yoğun bakım hastalarının özelliklerini tanımlamak ve hastaların şiddetini, klinik spektrumunu ve sonuçlarını değerlendirmek ve immünsüpresif gruplar dışındaki hasta popülasyonlarında PCP tanımlanıp tanımlanmadığını anlamak, klinik açıdan kesin ve şüpheli PCP grupları arasında klinik değişkenler olup olmadığını değerlendirmek için yürütülmüştür. Yoğun bakım ünitelerine PCP için tanısız çalışmaya tabi tutulan veya PCP tanısı konulan kritik hastalara özel olarak ayrılmış çalışmaların yetersizliği, hastane ölüm oranları, uzun vadeli sonuçlar ve PCP' nin en şiddetli formlarına sahip hastalar için gereken destekleyici bakımın öngörülerinde belirsizliğe yol açmaktadır. Bu hastalarda PCP' ye yatkınlık oluşturan hastalıkların ve durumların dağılımı nadiren araştırılmış ve genellikle küçük, tek merkezli kohortlarda incelenmiş olup bu da bulgulara olan güveni sınırlamaktadır (1).

Pneumocystis enfeksiyonlarının dünya çapında yıllık insidansının yaklaşık 500.000 vaka olduğu ve immünsüpresif hastalarda ciddi fungal enfeksiyon oluşturan ana patojenlerin başında geldiği tahmin edilmektedir (89). Ülkemizde de HIV pozitif olan ve HIV dışı sebepler ile immünsüpresyonu olan hastalarda PCP enfeksiyonu, kolonizasyonu ve mortalite ile ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (90-92) ancak sayıları sınırlıdır aynı zamanda ciddi pnömoni gelişen ve yoğun bakım gereksinimi olan hastalarda klinik değişkenlerin incelendiği çalışmalar yürütülmemiş olup bu alan incelemeye açıktır. Epidemiyolojik verilerin elde edilmesi adına daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Giacobbe, Daniele Roberto ve arkadaşlarının 600 hasta üzerinde çok merkezli olarak yürüttüğü HIV pozitif hastaların da dahil olduğu bir çalışmada kesin, olası, muhtemel ve belirlenememiş olarak kategorilere ayrılan ve %19,2 si (n=115) kesin vaka olan PCP vakalarının demografik açıdan değerlendirmesinde hastalara sıklıkla eşlik eden ek hastalıkların çalışmamız sonuçlarına benzer bir şekilde solid maligniteler, hematolojik maligniteler, inflamatuvar hastalıklar ve eşlik eden immünsüpresif ilaç kullanımı ile organ nakli olduğu belirlenmiş. Bahsedilen çalışmada

hematolojik malignite sıklığı %23,2, solid tümör sıklığı %16,2, inflamatuvar hastalık sıklığı %15,7 ve solid organ nakli %10 oranında görülmüştü (93). Çalışmamızda ise solid tümör sıklığı %27,2, hematolojik malignite sıklığı %31,1, solid organ transplantasyon sıklığı ise %18,3 ile Giacobbe ve arkadaşlarının çalışmaya dahil ettiği hastalardan daha yüksek oranlardaydı.

2020-2022 yılları arasında Fransa’ da Toufik Kamel ve arkadaşlarının yürüttüğü, 49 yoğun bakım ünitesinin katıldığı çok merkezli prospektif kohort çalışmada bu dönemde kanıtlanmış veya muhtemel PCP ile bu yoğun bakım ünitelerine yatırılan veya yoğun bakımda yatışı sırasında PCP tanısı konulan yetişkin hastalarda 2 yıllık çalışma süresi boyunca, 49 katılımcı yoğun bakım ünitesinden 36'sı PCP' li toplam 158 hastayı dahil etti. Bu hastaların ortalama yaşı 62 idi ve %62' si erkekti. 66 hasta (%41,7) solid veya hematolojik malignitesi, 29 tanesi (%18,35) AIDS ve 14 tanesi (%8,86) solid organ nakil öyküsü olan hastalar, geri kalan hastaların bir kısmı çeşitli immünsüpresyona yol açan durumları olan hastalardı ve %12,2 hastada tanımlanmış bir immünsüpresif nedeni yoktu. Yoğun bakıma kabul sırasında, 105 hasta (%66,5) devam eden veya yakın zamanda immünsüpresif ilaç tedavisi görüyordu (94). Benzer şekilde Weng ve arkadaşları tarafından şiddetli PCP vakalarının prognostik faktörlerini incelemek amacı ile yapılan iki merkezli retrospektif çalışmada ise 82 hasta kohortunun tamamının ortalama yaşı 53 ± 17 yıldı. Hastaların %41,4' ü erkekti. Hastaların çoğunda altta yatan bir bağ dokusu hastalığı (%79,3) ve kortikosteroid tedavisi öyküsü (%84,1) vardı (95).

Yakın zamanda HIV dışı PCP vakalarının mortaliteye yol açan risk faktörlerini değerlendiren bir meta analizde ise altta yatan immünsüpresif durumlar içerisinde hematolojik maligniteler %29,1 oranında, solid maligniteler %6 oranında, otoinflamatuvar hastalıklar %20,1 oranında, solid organ ve kemik iliği nakli %14 oranında bulunmaktaydı (96). Bu ve benzeri çalışmalar ve bizim çalışmamızda da gözlenebildiği gibi P. Jirovecii enfeksiyonları yalnızca HIV pozitif hastalar özgü bir hastalık değil, immünsüpresyona yol açan solid veya hematolojik maligniteler ve immünsüpresif ilaç kullanımının yoğun olduğu organ nakli, otoinflamatuvar hastalıklar gibi durumlarda da sıkça karşılaşılabilen enfeksiyonlardır.

PCP hastalarının yatan hasta servisleri ve yoğun bakıma yatış semptomatolojileri ile nedenleri değerlendirildiğinde Fransız kohort çalışmasında yoğun bakım ünitesine yatışın birincil nedeni %94,9 hastada akut solunum yetmezliği idi. L. Yao ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde ise dispne, ölüm riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiş (OR 1,50, %95 CI 1,10- 2,04, P = 0,01) bunun yanı sıra ateş (OR 0,91, %95 CI 0,63 ila 1,33, P = 0,64) veya öksürük semptomları (OR 0,68, %95 CI 0,39 ila 1,18, P = 0,17) mortalite riskiyle anlamlı olmayan bir şekilde ilişkilendirilmişti (94, 96). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde nefes darlığı en sık semptom ve solunum yetmezliği yoğun bakım yatışı için en sık karşılaşılan sebep olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda PCP pozitif saptanan ve kesin vaka olarak değerlendirilen hastalar ile PCP negatif saptanan (olası vaka) hastalar arasında nefes darlığı ve ateş semptomları arasında fark saptanmazken öksürük semptomunun istatistiksel olarak PCP pozitif olan grupta daha sık karşılaşıldığı aynı zamanda öksürüğün PCP PCR pozitif görülme riskini 2,39 kat artırdığı görülmektedir (%95 CI: 1,22- 4,69, P=0,0114).

Çalışmamızda CMV pnömonisi sıklığı %24,4 oranında, Aspergillus pnömonisi sıklığı %9,5 oranında, Candida türlerine bağlı pnömoni %23,9 oranında, bakteriyel pnömoni ise %39,4 oranlarında gözlemlendi. En sık eşlik eden koenfeksiyon olarak karşımıza çıkan bakteriyel pnömonilerin yanı sıra özellikle CMV pnömonisi ve Aspergillus gibi diğer fırsatçı enfeksiyonların literatürde de azımsanamayacak oranda PCP pnömonisi ile birlikte seyrettiği ve çalışmamız sonuçları ile yakınlık gösterdiği gözlemlendi. Toufik Kamel ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada koenfeksiyon oranı toplamda %43,2 oranında gözlemlendi. Viral enfeksiyonların görülme oranı %22,8 iken bakteriyel pnömonilerin eşlik etme oranı %24,7 olarak bulundu. Liu Yao ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ise bakteriyel pnömoniler, fungal enfeksiyonlar ve Sitomegalovirüs enfeksiyonunun eş zamanlı olarak PCP' ye eşlik etmesinin mortaliteyi artırıcı bir risk faktörü olarak bulunduğu saptandı. (94, 96). Koenfeksiyonların sıklıkla PCP ye eşlik etmesi nedeni ile PCP pnömonisi saptanan veya şüphelenilen her hastada diğer fırsatçı patojenler, viral, fungal ve bakteriyel etkenler için de tarama yapılması gerektiği çalışmalarda vurgulanmıştır (1).

Çalışmamızda PCP pnömonisi ön tanısı ile tetkik ve tedavileri sağlanan ve PCR testi pozitif saptanan 60 hasta ile negatif saptanan 120 hasta arasındaki değişkenler univaryant analiz edildiğinde ek hastalıklar, solid malignite varlığı, hematolojik malignite varlığı ve immünsüpresyon durumlarının iki grup arasında anlamlı rölatif risk oluşturmadığı gözlemlendi. Yalnızca 5 parametrenin istatistiksel olarak anlamlı risk değişikliğine yol açtığı tespit edildi. ARDS gelişimine PCP pozitif grupta daha sık karşılaşıldığı (%95 CI:1,05-3,70, p=0,340) ve ağır ARDS gelişiminin PCP pozitifliğine 2,62 kat daha fazla eşlik ettiği gözlemlendi (%95 CI:1,31-5,23, P=0,0063). Mevcut kliniğe CMV pnömonisi eşlik etmesi durumunda PCP PCR pozitifliği rölatif risk artışı yarattığı gözlemlendi (CI%95:1,28-5,19, p=0,0080).

Laboratuvar değerleri arasında ise yalnızca B glukan değerinin anlamlı istatistiksel rölatif risk artışına sebep olduğu değerlendirildi (%95 CI:1,06-1,41, p=0,0056). Klinik seyirler açısından ise yalnızca invaziv mekanik ventilasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi. İMV varlığının PCP pozitifliği ile negatif korelasyon içerisinde olduğu görüldü (OR:0,4, %95 CI: 0,17-0,95, p=0,0368).

Yapılan benzer bir çalışmada analizlerde AIDS, hematolojik malignite, Hodgkin dışı lenfoma, solid malignite varlığı, Charlson komorbidite İndeksi, kemoterapi veya radyoterapi öyküsü, artan serum CRP değerleri ve bilateral buzlu cam opasitelerinin analizlerde PCP ile ilişkilendirildiği görüldü. AIDS'in yanı sıra, çok değişkenli modellerde PCP ile bağımsız bir ilişki gösteren diğer yatkinlik yaratan durumlar, non-Hodgkin lenfoma, metastatik solid tümör ve vaskülit olduğu görüldü. Buna karşılık, PCP testi öncesi hastanede ve yoğun bakımda kalış süresinin artması, invaziv mekanik ventilasyon (OR 0.43; 95% CI 0.24–0.80, p = 0.007), lenfosit hücre sayısının artması (OR 0.64; 95% CI 0.42 1.00, p = 0.049) ve nötrofil hücre sayısının artması ile PCP arasında ters bir ilişki gözlemlendi. İnvaziv mekanik ventilasyon ve lökosit sayısı ile PCP pozitifliği arasındaki ters ilişki çalışmamızda da dikkat çekmişti (93). Literatür incelendiğinde bu ilişkinin sebebinin PCP' nin sıklıkla yoğun bakım ünitesine yatış sırasında gelişen bir komplikasyon olmak yerine yoğun bakıma yatışın ve invaziv mekanik ventilasyon gereksiniminin nedeni olması olabileceği ve düşük lenfosit sayımlarının verdiği artan riskin ise düşük CD4+ T lenfosit hücre sayısına sahip HIV

hastalarında gözlemlenenle uyumlu olarak, tam tersine daha olası bir gerçek risk faktörü olarak değerlendirilebileceği yorumlarına ulaşıldı (25).

Değerlendirmemizde güven aralığı %90 olarak kabul edildiğinde ise nötrofil, lökosit, CRP değerleri, nefes darlığı semptomu varlığı, hedefe yönelik tedavi kullanılmış olması ve diyabet varlığı univaryant değerlendirmelerde anlamlı bulundu. Lökosit değerlerinin azalması artmış PCP pozitifliği ile ilişkilendirildi. Güven aralığı %90 olarak kabul edildiğinde modelin açıklayıcılık katsayısının artış gösterdiği izlendi (ROC-AUC:0,779).

İMV üzerine etki eden faktörler tüm hastalar üzerinde değerlendirildiğinde ise ARDS ($p=0,006$), septik şok varlığı ($p=0.001$), multiorgan yetmezliği varlığı ($p=0.010$) ve LDH değerindeki artışın ($p=0.017$) univariable değerlendirmelerde İMV riskini artırdığı saptanmıştır. Multivaryant modellemede ise LDH değeri ve multiorgan yetmezliği varlığı İMV uygulanması riski yaratması açısından anlamlı bulunmuştur.

Mortalite üzerinde etki eden faktörleri belirlemek amacıyla yapılan univariable lineer regresyon analizlerinde ise herhangi bir ek hastalık varlığı ($p=0.001$), hematolojik malignite varlığı ($p=0.001$), immünsüpresyon varlığı ($p=0,005$), profilaksi varlığı (0.001), NİMV veya İMV bulunması ($p=0.001$), semptom başlangıcından İMV' ye kadar geçen sürede artış ($p=0,001$), ARDS bulunması ($p=0,001$), septik şok varlığı ($p=0,001$) ve multiorgan yetmezliği sendromu varlığının ($p=0,001$) mortalite riskini değişen ölçülerde artırdığı saptanmıştır. Tanıdan sonlanıma kadar geçen gün sayısındaki artış ile istatistiksel olarak anlamlı ölçüde mortalite riski azaldığı gözlenmiştir. Bu veri exitus olan hastalarda yoğun bakım yatışının yaşayan gruba göre daha uzun olması ve yaşayan grupta toplam hastane yatış süresinin daha uzun olması verileri ile değerlendirildiğinde yaşayan grubun klinik seyrinin daha iyi gidişatlı olması nedeniyle yoğun bakım yatış süresinin mortal seyreden gruba göre daha kısa olması ve yoğun bakım dışında taburculuğa kadar geçen yatış süresinin çoğunlukla hastanın tamamen oksijenden ayrılmasına kadar sürmesi sebebiyle daha uzun olması ile açıklanabilir.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı iki merkezli çalışmada hastane içi mortalitenin öngörücülerinin çok değişkenli analizinin sonuçlarında ileri yaş, kabulde düşük oksijenasyon indeksi ve yüksek doz steroid kullanımı (≥ 1 mg/kg/gün prednizon eşdeğeri) hastane içi mortalite ile ilişkilendirilmiştir (1).

L. Yao ve arkadaşlarının derlediği meta analizde çalışmamızdan farklı olarak solid malignitelerin PCP' den kaynaklanan ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bulundu ($P < 0,001$). Hematolojik malignite ($P = 0,02$) ve organ nakli ise ($P = 0,004$) PCP' den kaynaklanan ölüm oranlarının önemli ölçüde daha düşük olmasıyla ilişkiliydi (96). Bizim çalışmamızda solid maligniteler ayrı bir değişken olarak risk faktörü olmak yerine immünsüpresyon varlığı alt grubu içerisinde risk faktörü olarak değerlendirildi.

Çin' de 4 farklı yoğun bakım ünitesinde yapılan bir retrospektif gözlemsel çalışmada, yaş, lökosit değerleri ve pnömomediastinumun, yoğun bakım ünitesine yatırılmış şiddetli PCP' li HIV dışı immün yetmezliği bulunan hastalarda hastane mortalitesiyle önemli ölçüde ilişkili olduğunu buldu (95). Önceki çalışmalarda da pnömotoraks gelişimi bağımsız olarak artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir (76, 97). Çalışmamızda yalnızca 1 hastada barotravma komplikasyonu gelişmiş olması sebebi ile bu ilişki değerlendirilemedi. Bu farklılığın yoğun bakımlar arasında farklı akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri uygulanması nedeni olabileceği düşünüldü.

L. Yao ve arkadaşları havuzlanmış verilerin analizinde kabul sırasındaki demografik değişkenler arasında, beş değişken mortalite riskinin artmasıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu saptadı; yaşlılık ($P < 0,001$); kadın cinsiyeti ($P = 0,004$); solunum yetmezliği ($P < 0,001$); yoğun bakım ünitesine yatış ($P = 0,02$); ve semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre ($P = 0,01$). Farklı olarak laboratuvar değişkenleri arasında ise daha yüksek laktat dehidrogenaz düzeyi ($P < 0,001$) ve daha düşük serum albümin düzeyi ($P < 0,001$) mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu saptadılar. Eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon ($P = 0,002$), CMV ($P = 0,02$) veya Aspergillus enfeksiyonu ($P = 0,0007$) her biri mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu saptadılar. Birleştirilmiş analizden elde edilen bir diğer farklı bulgu

ise PCP profilaksisi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (P = 0,83) (96). Profilaksinin mortalite ile ilişkisini değerlendiren farklı çalışmalarda farklı sonuçlar da mevcuttur. Mevcut çalışmada TMP-SMX profilaksisi olan ve olmayan hastalar arasında mortalitede anlamlı bir fark gözlenmemiş olsa da, Green ve arkadaşlarının yapmış olduğu kemik iliği veya solid organ nakli geçirmiş veya hematolojik kanserli 1245 hastayı içeren daha önceki sistematik bir meta-analiz, profilaksi alan HIV olmayan hastalarda PCP' nin görülme sıklığında %91'lik bir azalma olduğunu göstermiştir (98).

Çalışmamızda profilaksi altında bulunan grupta mortalitenin daha sık gözlenmesi, profilaksi altındaki hasta grubunun primer olarak hematolojik malignite sebebi ile kemik iliği transplantasyonu uygulanmış hasta grubu olması, immün sistem hücre sayısı ve fonksiyonlarının ileri derecede baskılanmış olmasının sebebiyle tek başına antibiyotik profilaksisinin PCP enfeksiyonunu engellemekte yetersiz kalmış olması nedeniyle gelişmiş olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Aynı zamanda profilaksi süresinin ve hastanın uyumunun da etkili faktörler arasında yer alabileceği düşünülmelidir. İncelenen çalışmaların büyük bir kısmında immünsüpresif hastaların profilaksi kullanmadığı görülmüştür. 2000-2010' lu yıllarda profilaksi alan hastaların oranları %1,1-%3,6 olarak bildirilmiş olup profilaksi alan hastaların sayıları geçtiğimiz yıllarda artmıştır. (76, 93, 94). Bizim hasta grubumuzda %21,1 profilaksi kullanım oranı ile literatürde bulunan çoğu çalışmanın üzerinde bir oran sağlanmıştır. Solid organ nakli, kemik iliği nakli ve hematolojik malignitelerde profilaksi için öneriler olsa da solid maligniteler ve immünsüpresif ilaç kullanımı için araştırma ve önerilere ihtiyaç vardır (30, 98).

Çalışmamızda PCP pozitif hastaların %70' ine TMP-SMX tedavisi başlanabilmiş, geri kalan hastalarda ampirik veya PCR pozitifliğine yönelik olarak PCP tedavisi başlanmadan exitus gelişmiştir. Literatür incelendiğinde analizler, tedaviye geç başlanmasının 6,75'lik bir zaman oranıyla bağlantılı olduğunu ortaya koydu. Bu, ortalama olarak, geç tedavi gören hastaların erken tedavi görenlere kıyasla 6,75 kat daha hızlı ölüm meydana geldiğini (yani daha kısa sağ kalım) göstermektedir (94). Bu

veriler PCP pnömonisinin HIV dışı immünsüpresif bireylerde hızlı klinik seyrini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda yoğun bakım mortalitesi PCP pozitif grupta %85, PCP negatif grupta %82,5 ve total %83,3 olmak üzere literatürde %32,3-%60 arasında değişen oranlarda bildirilen mortalite oranları içerisinde yüksek derecelerde bulundu (94, 95, 97, 99).

Gözlemlenen hastalık çeşitliliği, PCP' nin birçok bağışıklık sistemi baskılanmış hastada şüphelenilmesi gerektiğini ve Pneumocystis DNA'sının tespiti için özel boyama veya PCR testleri ile klinik değişkenlerin tanı için dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir. HIV dışı immünsüpresif hastaların homojen bir grup olmadığı akıldan çıkarılmamalıdır.

Çalışma popülasyonumuzun literatürde de bulunduğu şekilde çoğunluğunun bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alma geçmişi vardı ancak Pneumocystis Jirovecii pnömonisi ile yoğun bakımda takip edilen 13 hastanın immünsüpresyon geçmişi olmaması farklı bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktaydı. Çalışmamızda uygun klinik radyolojik ve laboratuvar bulgular ışığında immünsüpresif olarak kabul edilen gruplar içerisine dahil olmasalar bile hastalarda akla getirilmesi ve gerekli tetkiklerin yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

Genel olarak, HIV enfeksiyonu PCP için yüksek riski oluşturan faktörlerden biri olmaya devam ederken, diğer yatkınlık yaratan durumlara sahip yoğun bakım hastalarının genişleyen paydası, PCP' nin günümüzde HIV olmayan kritik hastalarda daha sık görülmesine neden olmaktadır; bu gerçek, pnömonisi ve HIV enfeksiyonu dışındaki bağışıklık sistemini baskılayıcı faktörleri olan veya olmayan hastalar ile ilgilenen hekimler tarafından dikkate alınmalıdır (93).

6. KAYNAKLAR

1. Wang Y, Huang X, Sun T, Fan G, Zhan Q, Weng L. Non-HIV-infected patients with *Pneumocystis pneumonia* in the intensive care unit: A bicentric, retrospective study focused on predictive factors of in-hospital mortality. *The Clinical Respiratory Journal*. 2022;16(2):152-61.
2. Hof H. *Pneumocystis jirovecii*: a peculiar fungus posing particular problems for therapy and prophylaxis. *Mycoses*. 2012;55:1-7.
3. White PL, Price JS, Backx M. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: epidemiology, clinical manifestation and diagnosis. *Current Fungal Infection Reports*. 2019;13:260-73.
4. Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, Koziel H. Management and Outcome Patterns for Adult *Pneumocystis carinii* Pneumonia, 1985 to 1995: Comparison of HIV-Associated Cases to Other Immunocompromised States. *CHEST*. 2000;118(3):704-11.
5. Sokulska M, Kicia M, Wesołowska M, Hendrich AB. *Pneumocystis jirovecii*—from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review. *Parasitology Research*. 2015;114(10):3577-85.
6. Apostolopoulou A, Fishman JA. The pathogenesis and diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Journal of Fungi*. 2022;8(11):1167.
7. Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A review of current methods and novel approaches. *Medical mycology*. 2020;58(8):1015-28.
8. Van der Meer G, Brug SL. Infection a *Pneumocystis* chez l'homme et chez les animaux 1942.
9. Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux M-E, Lecuit M, Couderc L-J, Lortholary O. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Infectious Disease Clinics*. 2010;24(1):107-38.
10. Hendry WS, Patrick RL. Observations on thirteen cases of *Pneumocystis carinii* pneumonia. 1962.

11. Kohout E, Post C, Azadeh B, Dutz W, Bandarizadeh B, Kadivar D. Immunoglobulin levels in infantile pneumocystosis. *Journal of Clinical Pathology*. 1972;25(2):135-40.
12. Skalski JH, Kottom TJ, Limper AH. Pathobiology of *Pneumocystis pneumonia*: life cycle, cell wall and cell signal transduction. *FEMS yeast research*. 2015;15(6):fov046.
13. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001163.htm>[Internet]. Center for disease control and prevention. [cited 04.03.2025].
14. Kovacs JA. *Pneumocystis carinii* Pneumonia: A Comparison Between Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome and Patients with Other Immunodeficiencies. *Annals of Internal Medicine*. 1984.
15. Nevez G, Chabé M, Rabodonirina M, Virmaux M, Dei-Cas E, Hauser P, et al. Nosocomial *Pneumocystis jirovecii* infections. *Parasite*. 2008;15(3):359-65.
16. Rahier J-F, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2009;3(2):47-91.
17. Finkelman MA. *Pneumocystis jirovecii* infection: cell wall (1→3)-β-D-glucan biology and diagnostic utility. *Critical reviews in microbiology*. 2010;36(4):271-81.
18. Krajicek BJ, Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Clinics in chest medicine*. 2009;30(2):265-78.
19. Yiannakis E, Boswell T. Systematic review of outbreaks of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: evidence that *P. jirovecii* is a transmissible organism and the implications for healthcare infection control. *Journal of Hospital Infection*. 2016;93(1):1-8.
20. De Boer MG, Bruijnesteijn van Coppenraet LE, Gaasbeek A, Berger SP, Gelinck LB, Van Houwelingen HC, et al. An outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia with 1 predominant genotype among renal transplant recipients: interhuman transmission or a common environmental source? *Clinical infectious diseases*. 2007;44(9):1143-9.

21. Keely SP, Stringer JR, Baughman RP, Linke MJ, Walzer PD, Smulian AG. Genetic variation among *Pneumocystis carinii* hominis isolates in recurrent pneumocystosis. *Journal of Infectious Diseases*. 1995;172(2):595-8.
22. Gigliotti F, Harmsen A, Haidaris C, Haidaris P. *Pneumocystis carinii* is not universally transmissible between mammalian species. *Infection and immunity*. 1993;61(7):2886-90.
23. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. *Clinical microbiology reviews*. 2012;25(2):297-317.
24. Vargas SL, Hughes WT, Santolaya ME, Ulloa AV, Ponce CA, Cabrera CE, et al. Search for primary infection by *Pneumocystis carinii* in a cohort of normal, healthy infants. *Clinical infectious diseases*. 2001;32(6):855-61.
25. Buchacz K, Lau B, Jing Y, Bosch R, Abraham AG, Gill MJ, et al. Incidence of AIDS-defining opportunistic infections in a multicohort analysis of HIV-infected persons in the United States and Canada, 2000–2010. *The Journal of infectious diseases*. 2016;214(6):862-72.
26. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-11):1-166.
27. Patterson L, Coyle P, Curran T, Verlander NQ, Johnston J. Changing epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*, Northern Ireland, UK and implications for prevention, 1 July 2011–31 July 2012. *Journal of Medical Microbiology*. 2017;66(11):1650-5.
28. Grønseth S, Rogne T, Hannula R, Åsvold BO, Afset JE, Damås JK. Epidemiological and clinical characteristics of immunocompromised patients infected with *Pneumocystis jirovecii* in a twelve-year retrospective study from Norway. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21:1-13.
29. de Boer MG, de Fijter JW, Kroon FP. Outbreaks and clustering of *Pneumocystis pneumonia* in kidney transplant recipients: a systematic review. *Medical mycology*. 2011;49(7):673-80.

30. Martin S, Fishman J, Practice AIDCo. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation. *American journal of transplantation*. 2013;13:272-9.
31. Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM. An Official ATS Workshop Summary: Recent Advances and Future Directions in Pneumocystis Pneumonia (PCP). *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(8):655-64.
32. Baron S. *Medical microbiology* 1982.
33. Aliouat-Denis C-M, Chabé M, Demanche C, Viscogliosi E, Guillot J, Delhaes L, et al. Pneumocystis species, co-evolution and pathogenic power. *Infection, Genetics and Evolution*. 2008;8(5):708-26.
34. Cushion MT. Pneumocystis: unraveling the cloak of obscurity. *Trends in microbiology*. 2004;12(5):243-9.
35. Fishman JA, editor *Pneumocystis jirovecii*. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2020: Thieme Medical Publishers.
36. Kaneshiro ES, Amit Z, Chandra J, Baughman RP, Contini C, Lundgren B. Sterols of *Pneumocystis carinii hominis*—Organisms Isolated from Human Lungs. *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology*. 1999;6(6):970-6.
37. Furlong ST, Samia JA, Rose RM, Fishman JA. Phytosterols are present in *Pneumocystis carinii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1994;38(11):2534-40.
38. Bartlett MS, Eichholtz R, Smith JW. Antimicrobial susceptibility of *Pneumocystis carinii* in culture. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 1985;3(5):381-7.
39. KANESHIRO ES, CUSHION M, WALZER PD, JAYASIMHULU K. Analyses of *Pneumocystis* fatty acids. *The Journal of Protozoology*. 1989;36:69s-72s.
40. Cushion MT, Chen F, Kloepfer N. A cytotoxicity assay for evaluation of candidate anti-*Pneumocystis carinii* agents. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1997;41(2):379-84.
41. Bartlett MS, Queener SF, Shaw MM, Richardson JD, Smith JW. *Pneumocystis carinii* is resistant to imidazole antifungal agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1994;38(8):1859-61.

42. Ma L, Chen Z, Huang DW, Kutty G, Ishihara M, Wang H, et al. Genome analysis of three *Pneumocystis* species reveals adaptation mechanisms to life exclusively in mammalian hosts. *Nature communications*. 2016;7(1):10740.
43. Nollstadt KH, Powles MA, Fujioka H, Aikawa M, Schmatz DM. Use of beta-1,3-glucan-specific antibody to study the cyst wall of *Pneumocystis carinii* and effects of pneumocandin B0 analog L-733,560. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1994;38(10):2258-65.
44. Durand-Joly I, Aliouat EM, Recourt Cl, Guyot K, François N, Wauquier Ml, et al. *Pneumocystis carinii* f. sp. hominis is not infectious for SCID mice. *Journal of clinical microbiology*. 2002;40(5):1862-5.
45. Ma L, Cissé OH, Kovacs JA. A Molecular Window into the Biology and Epidemiology of *Pneumocystis* spp. *Clinical Microbiology Reviews*. 2018;31(3):10.1128/cmr.00009-18.
46. Cushion MT, Linke MJ, Ashbaugh A, Sesterhenn T, Collins MS, Lynch K, et al. Echinocandin treatment of pneumocystis pneumonia in rodent models depletes cysts leaving trophic burdens that cannot transmit the infection. *PloS one*. 2010;5(1):e8524.
47. Gigliotti F, Wright TW. Immunopathogenesis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Expert reviews in molecular medicine*. 2005;7(26):1-16.
48. Su M, Tony H, Martin II M, William J. Pathogenesis and host response in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Annual review of medicine*. 1994;45(1):261-72.
49. Atochina EN, Beck JM, Scanlon ST, Preston AM, Beers MF. *Pneumocystis carinii* pneumonia alters expression and distribution of lung collectins SP-A and SP-D. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2001;137(6):429-39.
50. Harmsen A, Stankiewicz M. T cells are not sufficient for resistance to *Pneumocystis carinii* pneumonia in mice. 1991.
51. Marcotte H, Levesque D, Delanay K, Bourgeault A, de la Durantaye R, Brochu S, et al. *Pneumocystis carinii* infection in transgenic B cell-deficient mice. *Journal of Infectious Diseases*. 1996;173(4):1034-7.
52. Chen W, Havell EA, Moldawer LL, McIntyre K, Chizzonite R, Harmsen AG. Interleukin 1: an important mediator of host resistance against *Pneumocystis carinii*. *Journal of Experimental Medicine*. 1992;176(3):713-8.

53. Forte M, Rahelu M, Stubberfield C, Tomkins L, Pithie A, Kumararatne D. In-vitro interaction of human macrophages with *Pneumocystis carinii*. *International journal of experimental pathology*. 1991;72(5):589.
54. Lebron F, Vassallo R, Puri V, Limper AH. *Pneumocystis carinii* cell wall β -glucans initiate macrophage inflammatory responses through NF- κ B activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(27):25001-8.
55. Thomas Jr CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(24):2487-98.
56. Hartel PH, Shilo K, Klassen-Fischer M, Neafie RC, Ozbudak IH, Galvin JR, et al. Granulomatous reaction to *pneumocystis jirovecii*: clinicopathologic review of 20 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(5):730-4.
57. Benfield TL, Prentø P, Junge J, Vestbo J, Lundgren JD. Alveolar damage in AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*. 1997;111(5):1193-9.
58. Limper AH, editor *Diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia: does use of only bronchoalveolar lavage suffice?* Mayo Clinic Proceedings; 1996: Elsevier.
59. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, Cordonnier C, Schellongowski P. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(9):2405-13.
60. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJ, Helweg-Larsen J, Matos O, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(9):2386-96.
61. Damiani C, Le Gal S, Da Costa C, Virmaux M, Nevez G, Totet A. Combined quantification of pulmonary *Pneumocystis jirovecii* DNA and serum (1 \rightarrow 3)- β -d-glucan for differential diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* and *Pneumocystis* colonization. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(10):3380-8.
62. Vogel MN, Weissgerber P, Goeppert B, Hetzel J, Vatlach M, Claussen CD, et al. Accuracy of serum LDH elevation for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Swiss medical weekly*. 2011;141(1718):w13184-w.

63. Chakraborty R, Hill BT, Majeed A, Majhail NS. Late effects after chimeric antigen receptor T cell therapy for lymphoid malignancies. *Transplantation and cellular therapy*. 2021;27(3):222-9.
64. Kanne JP, Yandow DR, Meyer CA. Pneumocystis jiroveci Pneumonia: High-Resolution CT Findings in Patients With and Without HIV Infection. *American Journal of Roentgenology*. 2012;198(6):W555-W61.
65. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(6):1367-76.
66. Robberts FJ, Liebowitz LD, Chalkley LJ. Polymerase chain reaction detection of Pneumocystis jiroveci: evaluation of 9 assays. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2007;58(4):385-92.
67. White PL, Price JS, Backx M. Therapy and management of Pneumocystis jirovecii infection. *Journal of Fungi*. 2018;4(4):127.
68. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh B, Chen S, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of P pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. *Internal medicine journal*. 2014;44(12b):1350-63.
69. Choi JS, Lee SH, Leem AY, Song JH, Kim SY, Chung KS, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) PCR-negative conversion predicts prognosis of HIV-negative patients with PCP and acute respiratory failure. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206231.
70. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(4):1-207.
71. Cereser L, Dallorto A, Candoni A, Volpetti S, Righi E, Zuiani C, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia at chest high-resolution computed tomography (HRCT) in non-HIV immunocompromised patients: spectrum of findings and mimickers. *European Journal of Radiology*. 2019;116:116-27.

72. Ceballos ME, Ortega M, Andresen M, Wozniak A, García P, Balcells ME. Successful treatment with echinocandin in an HIV-infected individual failing first-line therapy for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *AIDS*. 2011;25(17):2192-3.
73. Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*. 1998;113(5):1215-24.
74. Moon SM, Kim T, Sung H, Kim M-N, Kim S-H, Choi S-H, et al. Outcomes of moderate-to-severe *Pneumocystis* pneumonia treated with adjunctive steroid in non-HIV-infected patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011; 55(10):4613-8.
75. Delclaux C, Zahar J-R, Amraoui G, Leleu G, Lebargy F, Brochard L, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in non-human immunodeficiency virus-infected patients: retrospective study of 31 patients. *Clinical infectious diseases*. 1999;29(3):670-2.
76. Lemiale V, Debrumetz A, Delannoy A, Alberti C, Azoulay E. Adjunctive steroid in HIV-negative patients with severe *Pneumocystis* pneumonia. *Respiratory research*. 2013;14:1-7.
77. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the non-HIV-infected population. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016;50(8):673-9.
78. Treatment and prevention of *Pneumocystis* pneumonia in patients without HIV. In: RF C, editor.: Wolters Kluwer; 2025.
79. Je K. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons-2002 Recommendations of the US Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR (Recomm Rep)*. 2002;51:1-52.
80. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis* pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014(10).
81. Sibanda EL, Weller IV, Hakim JG, Cowan FM. Does trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for HIV induce bacterial resistance to other antibiotic classes?: Results of a systematic review. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(9):1184-94.
82. Souza JP, Boeckh M, Gooley TA, Flowers ME, Crawford SW. High rates of *Pneumocystis carinii* pneumonia in allogeneic blood and marrow transplant

- recipients receiving dapsona prophylaxis. *Clinical infectious diseases*. 1999;29(6):1467-71.
83. Caselli D, Petris MG, Rondelli R, Carraro F, Colombini A, Muggeo P, et al. Single-day trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* in children with cancer. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(2):389-92. e1.
 84. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2009;15(10):1143-238.
 85. Wang E, Partovi N, Levy R, Shapiro R, Yoshida E, Greanya E. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplant recipients: not yet an infection of the past. *Transplant Infectious Disease*. 2012;14(5):519-25.
 86. Regimens for *Pneumocystis pneumonia* prophylaxis in adults and adolescents. In: RF C, editor.: Wolters Kluwer; 2025.
 87. Umbrello M, Formenti P, Bolgiagli L, Chiumello D. Current Concepts of ARDS: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(1):64.
 88. Raghavendran K, Napolitano LM. Definition of ali/ards. *Critical care clinics*. 2011;27(3):429-37.
 89. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *Journal of fungi*. 2017;3(4):57.
 90. Gülbudak H, Öztürk C, Kuyugöz S, Tezcan Ülger S. İmmün sistemi baskılanmış pnömonili hastalarda *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyon ve kolonizasyonlarının araştırılması. *Mikrobiyoloji Bulteni*. 2020;54:583-95.
 91. İnci A, Konyalı AR, Sarı ND. HIV İnfekte *Pneumocystis jirovecii* Pnömonisi (PJP) Olgularında Mortaliteyi Etkileyen Faktörler. *Klimik Dergisi*. 2021;34(2):109-12.
 92. ÖZKOÇ S, DELİBAŞ SB. İyatrojenik İmmünoşüpresif ve İmmünokompetan Hastalarda *Pneumocystis jirovecii* Pnömonisi ve Kolonizasyonunun Araştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49(2):221-30.
 93. Giacobbe DR, Dettori S, Di Pilato V, Asperges E, Ball L, Berti E, et al. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in intensive care units: a multicenter study by ESGCIP and EFISG. *Critical Care*. 2023;27(1):323.

94. Kamel T, Janssen-Langenstein R, Quelven Q, Chelly J, Valette X, Le M-P, et al. Pneumocystis pneumonia in intensive care: clinical spectrum, prophylaxis patterns, antibiotic treatment delay impact, and role of corticosteroids. A French multicentre prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2024;50(8):1228-39.
95. Weng L, Huang X, Chen L, Feng L-Q, Jiang W, Hu X-Y, et al. Prognostic factors for severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia of non-HIV patients in intensive care unit: a bicentric retrospective study. *BMC infectious diseases*. 2016;16:1-8.
96. Liu Y, Su L, Jiang S-J, Qu H. Risk factors for mortality from pneumocystis carinii pneumonia (PCP) in non-HIV patients: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(35):59729.
97. Festic E, Gajic O, Limper AH, Aksamit TR. Acute respiratory failure due to pneumocystis pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection. *Chest*. 2005;128(2):573-9.
98. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L, editors. Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clinic Proceedings*; 2007: Elsevier.
99. Monnet X, Vidal-Petiot E, Osman D, Hamzaoui O, Durrbach A, Goujard C, et al. Critical care management and outcome of severe *Pneumocystis pneumonia* in patients with and without HIV infection. *Critical Care*. 2008;12:1-9.