



**T. C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİLİ HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ:
ALTI YILLIK VERİ**

**Dr. Sümeyye KIŞLAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Selçuk NAZİK**

KAHRAMANMARAŞ-2019



**T. C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİLİ HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ:
ALTI YILLIK VERİ**

**Dr. Sümeyye KIŞLAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Selçuk NAZİK**

KAHRAMANMARAŞ-2019

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Sümeyye KIŞLAK tarafından hazırlanan “Ventilatör İlişkili Pnömonili Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Altı Yıllık Veri” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Dr. Öğr. Üyesi Selçuk NAZİK
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 04/01/2018 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:		İmza:
Başkan	Doç. Dr. Selma ATEŞ	K. Maras Sütçü İmam Univ. Doç. Dr. Selma GÜLER Enfeksiyon Hastalıkları Dip. No: 44766
Üye	Doç. Dr. İbrahim ERAYMAN	Doç. Dr. İbrahim ERAYMAN N.E.Ü. Maras Tıp Fak. Hast. Enfeksiyon Hast. A. B. D. Dip. No: 44766
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Selçuk NAZİK	K.S.Ü. Tıp Fakültesi Sağlık Yönetimi ve Araştırma Hes. Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Doç. Dr. Selçuk NAZİK Dip. No: 3758 Dip. No: 44766

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 04 / 01 / 2018

Dekan
Prof. Dr. Kamile GÜL
Dekan V.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Selçuk NAZİK başta olmak üzere saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Selma ATEŞ'e ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Rıza ŞAHİN'e,

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösterici olan tanıma fırsatı bulduğum çok değerli hocalarım Prof. Dr. Hürrem BODUR, Uzm. Dr. Başak DOKUZOGUZ, Prof. Dr. Esragül AKINCI, Prof. Dr. Meltem Arzu YETKİN, Prof. Dr. Aysel Kocagül ÇELİKBAŞ, Prof. Dr. Nurcan BAYKAM, Prof. Dr. Şebnem EREN GÖK, Doç. Dr. Pınar ÖNGÜRÜ, Doç. Dr. Aliye BAŞTUĞ, Doç. Dr. Adalet AYPAK, Uzm. Dr. Mustafa EROĞLU, Uzm. Dr. Harika ESENER'e,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığımız ve keyifli zaman geçirdiğimiz asistan ve uzman arkadaşlarım Dr. Hacer KANDİLCİK, Dr. Ufuk ÖLKER, Dr. Sıla GÖÇER, Dr. Nadide DEMİR, Dr. Ahmet SERTÇELİK, Dr. Ebru TAŞPINAR, Dr. Hatice TEZCAN, Dr. Ezgi GÜLTEN, Dr. Gül ARSLAN, Dr. Fatmanur PEPE, Dr. Burcu ÖZBAĞCI, Dr. Sibel KARABULUT, Dr. Uğurcan YALAKİ, Dr. Saliha KAZCI, Dr. Halime ARAZ, Dr. Orkun ÖZBAY, Dr. Çağrı ZÖĞ, Dr. Yeliz ÖZEN, Dr. Sümeyye KAZANCIOĞLU, Dr. Ayşe BUT, Dr. Halide ASLANER'e,

Tez hastalarımın takibi ve verileri toplamamda yardımcı olan Enfeksiyon Kontrol Komitesi hemşireleri Bircan TOPAL ve Esmâ CİNGÖZ'e,

Her zaman yanımda olan, bugüne kadar benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, yanlarında huzur bulduğum, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem Zeynep KIŞLAK, babam Mehmet KIŞLAK, ablam Kevser AKSOY, kardeşim Fatma KIŞLAK ve İsmail KIŞLAK'a ve nişanlım Oruç DEMİRCAN'a sonsuz teşekkürler...

Dr. Sümeyye KIŞLAK

Ocak-2019

VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ: ALTI YILLIK VERİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Sümeyye KIŞLAK

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

OCAK-2019

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) olgularının demografik özelliklerinin, VİP etkenlerinin ve prognozunun değerlendirilmesi ve bu özelliklerin mortalite ile olan ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma retrospektif ve tek merkezli olarak Ocak 2012-Aralık 2017 tarihleri arasında yapılmıştır. Hastanemizde VİP tanısı ile yatan ≥ 18 yaş hastalar ve 48 saatten uzun süre mekanik ventilasyon altında olan 533 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler, hastane veri sistemi ve hasta dosyaları incelenerek değerlendirildi. Hastalara ait yaş, cinsiyet, yattığı klinik, kültür antibiyogram sonuçları, komorbidite durumu, hastanede kalış süresi ve hastanın son durumu (taburcu/eksitus) gibi veriler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen olguların 337'si (%63.2) erkek, 196'sı (%36.8) kadın cinsiyette olup yaş ortalaması 63.8 ± 20.4 yıldır. Hastaların %93.1'inde Gram negatif bakteri, %6.4'ünde Gram pozitif bakteri ve %0.6'sında mantar üremesi saptandı. En sık saptanan etkenler *Acinetobacter baumannii* (%42.2), *Pseudomonas aeruginosa* (%19.3), *Klebsiella pneumoniae* (%12.2) idi. VİP olgularının % 66.2'si mortalite ile sonuçlandı. Prognozu etkileyen risk faktörleri ve eşlik eden hastalıklardan; serebrovasküler hastalıklar, koroner arter hastalığı, malignite, bilinç kapalılığı, peptik ülser profilaksisi, hemodiyalize girme, immünsupresyon varlığı, kardiyopulmoner resusitasyon ve santral venöz kateter varlığının (sırasıyla OR:1.20, 0.38, 0.15, 0.96, 0.76, 0.25, 1.67, 0.19, 0.62) mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır. Hastaların tanı anındaki C-reaktif protein (AUC:0.588 $p=0,001$), prokalsitonin (AUC:0.658 $p<0.0001$), nötrofil

lenfosit oranı (AUC:0.598 p<0.0001) ve platelet düşüklüğünün (AUC:0.356 p<0.0001) mortaliteyi öngörmede etkili olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Ventilatör ilişkili pnömoni sıklıkla çok ilaca dirençli Gram negatif bakterilere bağlı gelişen mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Uzun yatış süresi ile sağlık harcamalarında artışa yol açmaktadır. Bu durumu engellemek için, VİP hastalarının risk faktörleri ve komorbiditeleri ile mortalite arasındaki ilişkinin ortaya konulması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hastaneden Gelişen Enfeksiyon, Mortalite, Ventilatör İlişkili Pnömoni, Yoğun Bakım Ünitesi



RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA: SIX YEAR DATA

(Specialization Thesis)

Dr. Sümeyye KIŞLAK

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE

JANUARY-2019

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the demographic characteristics, ventilator-associated pneumonia (VAP) agents and prognosis of VAP cases followed in the intensive care unit and to determine the relationship between these features and mortality.

Materials and Methods: The study was retrospectively and single centered between January 2012 and December 2017. 533 patients with ≥ 18 years of age and mechanical ventilation for more than 48 hours were included in the study. The data were evaluated by examining the hospital data system and patient files. Data were recorded including age, sex, clinical status, culture antibiogram results, comorbidity status, length of hospital stay and patient status (discharge / death).

Results: Of the patients included in the study, 337 (63.2%) were male and 196 (36.8%) were female and the mean age was 63.8 ± 20.4 years. Of the patients, 93.1% had Gram negative bacteria, 6.4% had Gram positive bacteria and 0.6% had fungal agents. The most common agents were *Acinetobacter baumannii* (42.2%), *Pseudomonas aeruginosa* (19.3%) and *Klebsiella pneumoniae* (12.2%). 66.2% of VAP cases resulted in mortality. Risk factors and accompanying diseases affecting the prognosis; include cerebrovascular diseases, coronary artery disease, malignancy, closed consciousness, peptic ulcer prophylaxis, hemodialysis, presence of immunosuppression, cardiopulmonary resuscitation and presence of central venous catheter (respectively: 1.20, 0.38, 0.15, 0.96, 0.76, 0.25, 1.67, 0.19, 0.62) were found to increase mortality. C-reactive protein value at the time of diagnosis was found to be effective in predicting mortality. C-reactive protein (AUC: 0.588 p = 0.001), procalcitonin (AUC: 0.658 p <0.0001), neutrophil lymphocyte ratio (AUC: 0.598 p <0.0001) and thrombocytopenia (AUC: 0.356 p <0.0001) at the time of diagnosis was found to be effective in predicting mortality.

Conclusion: Ventilator-associated pneumonia is a disease that is often associated with multidrug resistant Gram-negative bacteria and has a high morbidity and mortality. It leads to an increase in health expenditures with long hospitalization period. In order to prevent this

situation, the relationship between risk factors and comorbidities of VAP patients and mortality should be demonstrated.

Keywords: Hospital-acquired Infection, Ventilator-associated pneumonia, Mortality, Intensive Care Unit



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.2. Etiyoloji.....	5
2.3. Patogenez.....	6
2.4. Risk Faktörleri.....	8
2.5. Tanı.....	8
2.5.1. Klinik tanı.....	8
2.5.2. Mikrobiyolojik tanı.....	10
2.5.2.1. Alt solunum yolu örneklemeleri.....	11
2.5.3. VİP tanısında biyolojik belirteçler.....	12
2.5.3.1. Prokalsitonin.....	13
2.5.3.2. C-reaktif protein.....	15
2.5.3.3. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO).....	15
2.5.3.4. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1.....	16
2.5.3.5. Diğer biyobelirteçler.....	16
2.5.4. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (KPES).....	16
2.5.5. Ayırıcı Tanı.....	17
2.6. Tedavi.....	18
2.6.1. Standart tedavi yaklaşımı.....	19
2.6.2. Minimum İnhibitor Konsantrasyon (MİK) değeri yüksek bakterilerin tedavisinde antibiyotiklerin uzamış veya sürekli infüzyon uygulaması.....	19
2.6.3. Karbapenemaz yapan bakterilerle gelişen pnömonilerde tedavi seçenekleri.....	21
2.6.4. İnhalasyon yoluyla antibiyotik kullanımı.....	22

2.6.5. Tedavi yanıtı olmayan hastaya yaklaşım	23
2.6.6. Tedavi süresi.....	23
2.7. Ventilatörle İlişkili Pnömoninin Önlenmesi.....	25
2.8. Mortalite	26
2.9. Mekanik Ventilasyon, Yoğun Bakım ve Hastanede Yatış Süresi	26
2.10. Maliyet	27
2.11. Amaç	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı	28
3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri	28
3.3. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri.....	28
3.4. Takip Edilen Parametreler	28
3.5. Tanımlamalar.....	29
3.5.1. Ventilatör ilişkili pnömoni tanımı	29
3.5.2. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişiminde risk faktörlerinin belirlenmesi	29
3.6. İstatistiksel Yöntemler	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
7. KAYNAKLAR	43
TABLolar DİZİNİ	58
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	59
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AD	: Aşırı dirençli
APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
ATS	: American Thoracic Society
AUC	: Eğri altında kalan alan
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CDC	: Centers of Disease Control and Prevention
CRP	: C-reaktif protein
ÇİD	: Çok İlaça Dirençli
ETA	: Endotrakeal aspirat
FiO₂	:İnspire edilen oksijen fraksiyonu
FOB	: Fiberoptik bronkoskopi
GA	: Güven aralığı
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GSBL	: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz
HGP	: Hastanede gelişen pnömoni
IDS	: Infectious Diseases Society of America
İL	: İnterlökin
INICC	: International Nosocomial Infection Control Consortium (Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Birliği)
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
DM	: Diyabetes Mellitus
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPES	: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru
KPR	: Kardiyopulmoner resusitasyon
KSÜ	:Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
MRSA	: Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MV	: Mekanik ventilasyon
NHSN	: National Healthcare Safety Network (Ulusal Sağlık Bakımı Güvenlik Veri Ağı)

NLO	: Nötrofil lenfosit oranı
OVİP	: Olası Ventilatör İlişkili Pnömoni
PCT	: Prokalsitonin
PEEP	: Ekspirasyon sonu pozitif basınç
PLO	: Platelet lenfosit oranı
PSB	: Korumalı fırçalama örneği
sTREM-1	: Miyeloid hücreler-1 üzerinde eksprese olan çözümlü formda tetikleyici reseptör (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1)
SVH	: Serebrovasküler hastalık
UHESA	: Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı
USG	: Ultrasonografi
VİO	: Ventilatör İlişkili Olay
VİP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
VİTB	: Ventilatör ilişkili trakeobronşit
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) mekanik ventilasyon (MV) desteği alan kritik hastalarda yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde en sık karşılaşılan enfeksiyondur. Entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv MV desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen nozokomiyal pnömoni olarak tanımlanan VİP, entübe hastaların yaklaşık %8-28'inde gelişmektedir (1,2).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı özet raporuna göre, 2017 yılı için Türkiye genelinde VİP hızı 1000 ventilatör gününde 3.2-12.4 (ortalama 4.86) olarak saptanmıştır (3).

Hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında en sık mortalite nedeni pnömonilerdir (4,5). Kritik hastalarda VİP önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Mortalite oranları %24 ile %50 arasında değişmekte ve bazı durumlarda %76'ya kadar çıkabilmektedir (6). Ventilatörle ilişkili pnömoni gelişmesi mekanik ventilasyon süresini ortalama 10 gün, yoğun bakım ünitesinde kalış süresini ise 12 gün uzatmaktadır (7). Orofarengeal kolonizasyon, endotrakeal tüpe bağlı üst solunum yollarının ve diğer savunma sistemlerinin etkinliğinin ortadan kaldırılması, öksürük refleksinin azalması, makrofaj fonksiyonların azalması, siliyer fonksiyonların bozulması, hipoksi, üremi, malnütrisyon, ventilasyon ve perfüzyon dengesizliği, endotrakeal aspirasyonların yetersiz yapılması ve ventilatör tedavisinde kullanılan cihazlar yoğun bakımlarda VİP patogenezinde rol oynamaktadır. Diğer enfeksiyon giriş yolları; hematogen yayılım, enfekte aerosollerin inhalasyonu ve ekstra pulmoner enfeksiyon odaklarından ekzojen yayılım olarak kabul edilmektedir (8,9).

Etken mikroorganizmalar YBÜ'nün özelliklerine, hasta popülasyonuna, YBÜ'de kalış süresine ve altta yatan hastalıklara göre değişkenlik gösterir. En sık tespit edilen mikroorganizmalar *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* ve *Acinetobacter baumannii*'dir (10).

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi için en önemli risk faktörü, mekanik ventilatörde kalış süresidir. Reentübasyon, akut hastalığın ağırlığı (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-APACHE II Skoru), organ yetmezliği, hasta pozisyonu, hastanın bilinç durumu, altta yatan hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları, önceki yatışlar ve antibiyotik kullanım öyküsü bilinen risk faktörleri arasında yer

almaktadır (11). Her hastanenin, hatta hastane içindeki değişik birimlerin etken dağılımı ve direnç özellikleri farklılık gösterebilir. Bu nedenle her birimin kendi etken dağılımı ve direnç profillerini belirlemesi ve izlemesi önemlidir.

Hastanede gelişen pnömoni ve VİP gelişimi için çok çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. Hastaların VİP gelişimine neden olan, mortaliteyi arttıran ve çok ilaca dirençli mikroorganizmalarla etken olarak karşılaşılmada rol oynayan risk faktörleri bilinmelidir.

Bu çalışmada VİP olgularının etyolojisinin, risk faktörlerinin, etkenlerinin ve antibiyotik direnç durumunun retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Hastanede Gelişen Pnömoni (HGP); genellikle hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ve hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni ile hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanır.

Hastanede gelişen pnömonilerin alt grubunda yer alan VİP, entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki olgularda entübasyondan en erken 48 saat sonra gelişen pnömonidir (5).

Hastanede gelişen pnömoni alt grubunda yer alan ventilatör ilişkili trakeobronşit (VİTB) ise 48-72 saattir mekanik ventilatöre bağlı olgularda; akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın, başka nedene bağlı olmayan 38°C üzerinde vücut sıcaklığı, pürülan balgam, lökositoz ya da lökopeni kriterlerinden ikisinin bulunması durumu olup; alt solunum yollarının kolonizasyonu ile VİP arasında yer alan ara basamak olarak tanımlanmaktadır. Etken patojenlerin aynı olması nedeniyle VİTB olgularına, VİP tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır (12,13). VİP'in tanı, tedavi ve izleminde enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, göğüs hastalıkları, radyoloji, yoğun bakım, mikrobiyoloji uzmanları, enfeksiyon kontrol komitesi ve klinik eczacıların multidisipliner olarak yaklaşımı gerekmektedir.

Hastaneden gelişen enfeksiyonlar arasında ventilatör ilişkili pnömoni, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kan dolaşımı enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonundan sonra üçüncü sırada gelmekte ve bunu cerrahi alan enfeksiyonları izlemektedir (5,14).

Ancak, özellikle yoğun bakım üniteleri, malignite ve yanık hastaları gibi yüksek riskli hasta gruplarında en sık görülen hastaneden gelişen enfeksiyon; gerek tüm dünyada gerekse ülkemizde VİP'tir (13,15-17)

Hastane enfeksiyonlarını önlemeye yönelik uygulamaların geliştirilmesine, solunum cihazlarının etkin rutin dezenfeksiyonuna ve sağlık çalışanlarının kılavuzlar doğrultusunda bilinçlendirilmesine rağmen VİP görülme sıklığı %0.2-2 oranındadır (18,19).

Ülkemizin de içinde bulunduğu Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Birliği (INICC)'ne dahil gelişmekte olan 36 ülkenin cerrahi ve dahili yoğun bakım

ünitelerindeki VİP verileri değerlendirildiğinde, 2004-2009 yılları arası ortalama VİP hızı 1000 ventilatör gününde 18.4 (17.9-18.8), 2007-2012 arası ise 16.5 (16.1-16.8) olarak bildirilmiştir (20,21). Bu araştırmaya ülkemizden katılan merkezlerin 2003-2012 yılları arası verilerinin değerlendirdiği çalışmada ise, VİP hızı 1000 ventilatör gününde 21.4 (20.8-21.9) olarak bulunmuştur (22). Amerika Birleşik Devletleri verilerinin yayınlandığı Ulusal Sağlık Bakımı Güvenlik Veri Ağı (National Healthcare Safety Network) raporuna göre, VİP hızları 1000 ventilatör gününde 1-2.5 olarak bildirilmiştir, sonuçlar arasındaki bu farklılık kullanılan tanı kriterlerinin doğruluk oranlarının düşüklüğüne bağlanmaktadır ve geniş epidemiyolojik veriler ile desteklenmemektedir (23-25). Nitekim, yeni yayınlanan ve dokuz Avrupa ülkesinde (Belçika, Fransa, Almanya, Yunanistan, İtalya, İrlanda, Portekiz, İspanya ve Türkiye) toplam 27 YBÜ'de 2436 hastanın değerlendirildiği prospektif gözlemsel çalışmada da, VİP hızı 1000 ventilatör gününde 18.3 olarak bildirilmiştir (26). Epidemiyolojiye ait veriler, ulusal ya da uluslararası sürveyans verileri ve hastane enfeksiyonu kontrol çalışmalarından elde edilmektedir.

Ülkemizde Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) ve Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) Türkiye genelinde kamu hastaneleri, üniversite hastaneleri, özel hastaneler, eğitim araştırma hastaneleri bazında sürveyans sonuçlarını toplamakta ve bu sonuçları yıllık olarak açıklamaktadır.

Hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında en sık mortalite nedeni pnömonilerdir (4,5). VİP ile ilişkili mortalite oranları, gerek ülkemizde gerekse son kılavuzlarda %20-50 arasında bildirilmektedir (5,19,22,27-29). Doğrudan VİP'e bağlı mortalitenin tahmin edilmesi zor olmakla birlikte, bu konuda yayınlanan bir metaanalizde oran %13 olarak bildirilmiştir (30).

Hastanede gelişen pnömoni tanısı koymak zordur. Enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı patolojiler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tanı zorluğu, gereksiz antibiyotik kullanımına ve bunun sonucunda da antibiyotiklere dirençli bakteri enfeksiyonu riski, toksisite ve tedavi maliyetinde artışa yol açmaktadır (4,29). Hastanede yatış süresinin uzadığı ve ülkemiz rakamlarına göre hastane maliyetlerinin en az beş kat arttığı bildirilmektedir (31). Ventilatörle ilişkili pnömoni gelişmesi mekanik ventilasyon süresini ortalama 10 gün, yoğun bakım ünitesinde kalış süresini ise 12 gün uzatmaktadır (26). Bu nedenle VİP düşünüldüğünde doğru tanı için hasta kliniğinin ve tetkiklerin yerinde ve zamanında kullanılması, sonuçların da iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.2. Etiyoloji

Hastanede gelişen pnömonide çoğunlukla etken, hastanın endojen florasına ait mikroorganizmalardır. Bu etkenler, hastaneye yatış sırasında hastanın orofarinksinde mevcut olabileceği gibi (primer endojen), hastaneye yatış sonrasında kolonize olan dirençli hastane bakterileri de (sekonder endojen) olabilir. Ekzojen kaynaklı HGP etkenleri ise, invaziv girişimler sırasında ya da hastane personelinin elleri aracılığı ile bulaştırılan hastane etkenleridir (32).

Etiyolojide yer alan mikroorganizmalar altta yatan hastalık, risk faktörleri ve antimikrobiyal kullanım öyküsüne bağlı değişebilmektedir. Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında; son üç ay içerisinde antibiyotik kullanımı, hastaneye yatış öyküsü, hastanede yatış süresinin beş günün üzerinde olması, yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü, çok ilaca dirençli (ÇİD) bakterilerin yüksek sıklıkta bulunduğu birimlerde yatış öyküsü, evde infüzyon tedavisi uygulanmış olması, hemodiyaliz programına dahil olma, son 30 gün içerisinde yara bakımı yapılmış olması, evde ÇİD bakteriler ile enfekte kişilerin bulunması ve immüsupresyon varlığı durumlarında, ÇİD bakteriler ile enfeksiyon riski artmaktadır (26). Artık “erken/geç pnömoni” tanımları kullanılmamaktadır ve bunun nedeni ise, son yıllarda yapılan çalışmalarda erken dönemde HGP hastalarında da, diğer risk faktörlerine bağlı olarak dirençli patojenlerin etken olabilmesidir. Genel olarak, hastaneye yatıştan 48 saat sonra hastane florası ile kolonizasyon oranları belirgin olarak artmaktadır. Bu nedenle, çoklu dirençli bakteriler için risk faktörü taşımayan hastalarda da, geç dönemde (>4 gün) gelişen pnömonilerde dirençli bakteri kolonizasyonu dikkate alınmalıdır (33,34).

Çok ilaca dirençli (ÇİD) bakteri: Üç veya daha çok antibiyotik grubunda en az birer ilaca direnç vardır (örneğin aminoglikozitler, florokinolonlar, sefalosporinler, vs). Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), antibiyotik duyarlılık profili ne olursa olsun ÇİD kabul edilir.

Aşırı dirençli (AD) bakteri: Bir iki grup dışında hemen hemen tüm gruplarda en az bir ilaca direnç vardır.

Tam-dirençli bakteri: Tüm antibiyotiklere dirençlidir (pan-rezistant).

Tablo 1. Ventilatör ilişkili pnömonilerde en sık izole edilen bakteriyel ajanlar.

Çok ilaca dirençli bakteriler
<i>Acinetobacter baumannii/calcoaceticus</i> kompleksi <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> (GSBL ve/veya karbapenemaz (NDM, OXA-48) üreten) <i>Escherichia coli</i> ve diğer <i>Enterobacteriaceae</i> (GSBL ve/veya karbapenemaz üreten) <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Burkholderia cepacia</i> (nadir)
Çok ilaca dirençli olmayan bakteriler
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> üyeleri (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Serratia marcescens</i>) Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Legionella pneumophila</i>
GSBL; Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz 4 nolu kaynaktan düzenlenerek alınmıştır.

2.3. Patogenez

Sağlıklı kişilerde orofarenks mukozası, *Streptococcus viridans*, *Haemophilus* spp. ve anaerob bakteriler ile kolonize, alt solunum yolları ise steril durumdadır. Yoğun bakım olgularında ve entübe olgularda; ilk 48 saat içinde üst solunum yolları florası, hastane florası ile (sıklıkla non-fermentatif Gram negatif basiller ve *S. aureus*) yer değiştirmektedir (35).

Ventilatörle ilişkili pnömoni gelişimi, alt solunum yoluna ulaşan mikroorganizmanın sayısı ve virülansı ile konakçının mekanik, humoral, hücrel savunma mekanizmaları ile ilişkilidir. Sağlıklı bireylerin yaklaşık %45'i uyku sırasında orofaringeal sekresyonları aspire etmektedir. Ciddi hastalığı olan bireylerde bu oranın arttığı bilinmektedir. Pnömoni gelişiminde en önemli faktör, orofarenkste ve daha az sıklıkta gastrointestinal sistemde kolonize olan mikroorganizmaların mikroaspirasyonudur (36-38). Peptik ülser profilaksisi ve tedavisi, gastrik pH'yı yükselterek kolonizasyonu arttırmaktadır. Bilinç bozukluğu, solunum sistemine uygulanan invaziv girişim, mekanik ventilasyon, gastrointestinal sistemin invaziv girişimleri ve cerrahi girişimler mikroaspirasyonu kolaylaştıran faktörlerdir. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişiminde ise; esas olarak entübasyon ile trakea mukozası zarar görmekte, havayollarının doğal mekanik bariyerleri olan silli epitelyum ve mukosilyer klirens bozulmaktadır. Öksürük refleksi kaybolmakta ve hastane florasıyla yer değiştirmiş olan üst solunum yolları florası, alt solunum yollarına iletilmektedir. Tek başına entübasyon, pnömoni riskini 6-21 kat arttırmaktadır (39). Ayrıca entübe

hastalarda, entübasyon tüpü kaf basıncının düşük olması ve hastanın boyun hareketlerine bağlı kaf kenarından oluşan mikroaspirasyonlar da VİP gelişiminde rol oynamaktadır. Entübasyon, disfaji ve sedasyon uygulamasının aspirasyonu arttırdığı gösterilmiştir (40).

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, ventilatör devre ve nemlendiricisinde biriken kontamine olmuş sıvının hastaya ulaşması sonucu ile de VİP gelişebilmektedir. VİP gelişimi için diğer nedenlerden biri de enfekte aerosollerin inhalasyonudur. Kontamine solunum cihazları, entübasyon tüpleri ve nebulizasyon cihazlarından kaynaklanan ve 5 µm'den küçük mikroorganizma içeren partiküllerin inhalasyon yolu ile alt solunum yollarına ulaşması sonucu gelişebilmektedir. Nadiren, flebit, endokardit gibi başka bir enfeksiyon odağından hematogen yol ile etkenler alt solunum yollarına ulaşabilir (41,42). İmmüsupresyon, kanser ve geniş yanıklarda; gastrointestinal sistemdeki bakterilerin translokasyonu ya da bakteriyemi de VİP gelişimine yol açabilir (43). Ventilatör ilişkili pnömoni patogenezinde yer alan diğer bir yol direkt inokülasyondur. Bu yolla bakteriler endotrakeal tüpe; sağlık hizmeti veren kişilerin ellerinden veya solunum cihazlarının kontaminasyonu ile bulaşmaktadır. Endotrakeal tüp, mikroorganizmalar tarafından etrafında biyofilm tabakası oluşturarak devamlı mikroorganizma kaynağı haline dönüşebilmektedir (44). Biyofilm; bakteriler tarafından canlı veya cansız bir yüzey üzerinde oluşturulan, polimerik matriks yapı ile organize olmuş bakteriyel hücre topluluğudur. Bu yapı, üzerinde olduğu yüzeye yapışık durumdadır. Koruyucu glikokaliks tabaka sayesinde, antibiyotiklerin etkinliğini azaltmaktadır. Patojen bakterilerin; alt solunum yollarına inhalasyon yoluyla, enfekte intravenöz kateterlerden hematogen yolla ve gastrointestinal sistemden bakteriyel translokasyon yolu ile yayılımı, VİP patogenezinde daha az sıklıkta rol alan diğer mekanizmalardır (45).

2.4. Risk Faktörleri

Tablo 2. VİP gelişimine yol açan risk faktörleri.

A-Hasta ile ilişkili risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Erkek cinsiyet• Altmış yaşın üzerinde olmak• Malnütrisyon• Ağır akut veya kronik hastalık• İmmüsupresyon• Yakın zamanda hastane yatış öyküsü• Yanık, travma, cerrahi sonrası• Bilincin bozukluğu, koma• Hastalığın ağırlığı (APACHE II-SAPS II skoru)• Charlson komorbidite indeksi ≥ 3• ARDS varlığı• Kronik akciğer hastalığı• Kronik böbrek yetmezliği• Malignite varlığı• Aspirasyon
B- Uygulanan girişim ve tedavilerle ilişkili risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Mekanik ventilasyon• Supin pozisyon• Peptik ülser profilaksileri: H₂ reseptör blokerleri, antiasitler, proton pompa inhibitörleri• Önceden (özellikle geniş spektrumlu) antibiyotik kullanım öyküsü• Uzun süreli antibiyotik kullanımı• Reentübasyon• Uzamış entübasyon• Ventilatör devrelerinin sık değiştirilmesi• Paralizi• Kas gevşetici, kortikosteroid uygulanması• Santral venöz kateter sayısı• İntrakranial basınç monitörizasyonu yapılması• Yoğun bakım dışına transport• Endotrakeal tüp kaf basıncının <20 cmH₂O• Kontamine yardımcı ekipman
Not: 4 numaralı kaynaktan alınmıştır. ARDS: Akut Respiratuvar Distres Sendromu

2.5. Tanı

2.5.1. Klinik tanı

Ventilatörle ilişkili pnömoni için altın standart tanı yöntemi, akciğer dokusunda histopatolojik olarak pnömoninin gösterilmesidir. Ancak pratik olarak uygulanabilen

altın standart bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. Tanı hastanın klinik, radyolojik bulgular ve mikrobiyolojik etken değerlendirmesi basamaklarını içerir. Klinik bulgular; entübasyondan en erken 48 saat sonra ortaya çıkan vücut sıcaklığının $>38^{\circ}\text{C}$ ya da $<36^{\circ}\text{C}$ olması, balgam ya da trakeal sekresyon miktarında artış, renginde koyulaşma ve pürülans artışı, öksürük, oskültasyonda ral ya da bronşiyal ses saptanması, sekresyonlara bağlı olarak ronküs duyulmasıdır. Plevral efüzyon varlığında ilgili alanda matite saptanabilir. Arteriyel kan gazı değerlendirmesinde oksijenizasyonda bozulma izlenebilir. Mekanik ventilatörde izlenen bir hastada solunum sayısında artış, tidal hacimde azalma, inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO_2) ihtiyacında artma gibi değişiklikler ilk bulgu olarak saptanabilir (34). Laboratuvar bulgularında ise özgül olmayan enfeksiyon bulguları, lökositoz ($>12 \times 10^9$ Lökosit/L) ya da lökopeni ($<4.0 \times 10^9$ Lökosit/L) enfeksiyon tanısını destekleyen bulgulardır.

Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı için temel radyolojik tetkik akciğer grafisidir. Klinik bulgulara ek olarak akciğer grafisinde yeni ve ilerleyici infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral efüzyon varlığında VİP tanısı düşünülmelidir. Ancak çoğunlukla yatak başı akciğer grafisinin çekilmesi ve değerlendirmelerin objektif kriterlerden yoksun olması önemli dezavantajlarıdır (46). Bir diğer önemli durum YBÜ'de akciğer grafisinin tanısız yararını sınırlıdır (47,48). Yoğun bakım ünitesine yatıştan itibaren hastaların akciğer grafilerinin büyük bir kısmında anormal bulgular mevcuttur ve bu durum akciğer grafisinin pnömoni açısından değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Atelektazi, mukus plakları ve tıkanmalar, kalp yetmezliği ya da ARDS gibi ek hastalıkların varlığında akciğer grafi bulgularının VİP için tanısız değeri azalmaktadır. Tanıdaki bu sorun bilgisayarlı tomografi (BT) ile aşılabilmektedir ancak kritik hastanın YBÜ dışına transferi riskli ve iş yükünü arttıran bir işlem olup her zaman mümkün olmayabilir, bu nedenle radyolojik tanı için rutin olarak BT taraması da önerilmemektedir. Son zamanlarda akciğer ultrasonografi (USG)'sinin yatak başında hızlıca değerlendirmeye olanak vermesi ve pnömonik infiltrasyonların görüntülemesinde kullanılabilmesi nedeniyle VİP tanısında başarılı bir değerlendirme yöntemi olabileceği bildirilmiştir (49-51).

Postmortem olgular üzerinde yapılmış çalışmalarda, tek başına klinik kriterlerin varlığının tanı için yeterli olmadığı gösterilmiştir. Fabregas ve arkadaşları (52) yaptıkları postmortem çalışmada; radyolojik kriterlere iki veya daha fazla klinik kriterin eşlik etmesi durumunda, VİP tanısı koymada özgüllüğünün % 75, duyarlılığının % 69 düzeyinde kaldığını göstermişlerdir.

2.5.2. Mikrobiyolojik tanı

Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı için en önemli basamak etkenin izolasyonu için yapılan mikrobiyolojik değerlendirmedir. Solunum yolu mikrobiyolojik örnekleme rutin olarak tüm hastalarda tedavi öncesi yapılmalıdır. Etkenin mikrobiyolojik olarak tanımlanması tedavinin doğru yönlendirilmesi için büyük önem taşımaktadır. Mikrobiyolojik tanının doğruluğu; örneklerin doğru alınması ve laboratuvara doğru şekilde gönderilmesi ile ilişkilidir. Klinik örneklerin alınma ve laboratuvara gönderilme koşulları Tablo 3'te tanımlanmıştır (53).

Tablo 3. Klinik örneklerin alınma ve laboratuvara gönderilme koşulları.

Örnek Türü	Alım Özelliği	Transfer Özellikleri
Endotrakeal aspirat	En az 14 no'lu steril aspirasyon sondası, trakeaya yerleştirilir; içinden özel aspirasyon kateteri geçirilerek örnek alınır.	Mümkün olan en kısa sürede (<2 saat) laboratuvara ulaştırılmalıdır. Eğer hemen gönderilemeyecekse 2-8°C'da 24 saat tutulabilir. Steril, ağzı burgulu kapaklı taşıma kabında gönderilmelidir.
Mini BAL	Özel bir kateter (Combicath, Combicam vb) endotrakeal tüp içerisinden ilerletilir. Direnç hissedildiğinde distalde bulunan korumalı parça ayrılarak ilerletilir. 20 cc serum fizyolojik verilerek geri çekilir.	
BAL Transbronşiyal biyopsi	Standart protokoller uygulanır. Bronkoskopi sırasında alınabilir.	Mümkün olan en kısa sürede (<2 saat) laboratuvara ulaştırılmalıdır. Eğer hemen gönderilemeyecekse 2-8°C'da 24 saat tutulabilir. Steril, ağzı burgulu kapaklı taşıma kabında gönderilmelidir. Anaerob kültür için uygundur ve anaerob taşıma besiyeri kullanılmalıdır.
Plevral sıvı	En az 2 ml steril bir enjektör ile, cilt antisepsi kurallarına uygun olarak alınır.	Mümkün olan en kısa sürede (<2 saat) laboratuvara ulaştırılmalıdır. Eğer hemen gönderilemeyecekse 2-8°C'da 24 saat tutulabilir. Steril, ağzı burgulu kapaklı taşıma kabında gönderilmelidir.
Kan kültürü	Etken tanımlanana kadar, (ateş olmasa da) her gün alınmalıdır. Cilt antisepsi kurallarına uygun olarak steril bir enjektör yardımıyla 30 dakika ara ile iki ayrı venden 2 set (1 set: 2 şişe/ aerop, anaerop) kan kültür şişesine alınır.	Otomatize kan kültür sistemlerine ait şişeler ile laboratuvara yollanır. Laboratuvara ulaştırılıncaya kadar oda sıcaklığında tutulabilir. Buzdolabına konulmaz.
4 nolu kaynaktan alınmıştır. Kısaltma: BAL: Bronkoalveolar lavaj		

VİP tanısı koymak için klinik ve radyolojik bulguların varlığı gerekliken, mikrobiyolojik kanıt zorunlu değildir (54,55). Klinik şüphe varlığında, alt solunum yollarının patojen mikroorganizmalar ile kolonizasyonu, enfeksiyondan ayırmada, alt solunum yolu örneklerinin kantitatif incelemesi yapılmaktadır.

Gram boyama incelemesi örneğin yeterliliği ve erken dönemde bakteriyel etken değerlendirmesi için önemli bir tanı basamağıdır. Uygun şekilde alınmış örnekleme kriteri, Gram boyalı incelemede her alanda skuamöz epitel hücrelerinin 10'un altında ve polimorfonükleer hücre sayısının 25'in üzerinde olması olarak tanımlanır. Gram boyama olası etken değerlendirmesine olanak sağlayarak ampirik tedavinin seçiminde yardımcı olmaktadır. Eğer Gram boyamada stafilokok varlığını destekleyen Gram pozitif koklar bulunmuyorsa büyük olasılıkla (daha önce antibiyotik almamış bir hastada) stafilokok pnömonisini ekarte ettirir. Tanıda rutin olarak kan kültürü örnekleme önerilmektedir ve VİP gelişen hastaların %15'i aynı zamanda bakteriyemiktir ve bu hasta grubunda mortalite daha yüksektir (56). Kan kültürü sonuçları, akciğer dışı enfeksiyon tanısında da yol gösterici olabilmektedir.

2.5.2.1. Alt solunum yolu örneklemeleri

Örnekleme fiberoptik bronkoskopi (FOB) yoluyla bronkoalveolar lavaj (BAL) ile girişimsel olarak ya da endotrakeal aspirat (ETA) ya da mini-BAL şeklinde yapılabilir. Alınan örneklerde etkenler kantitatif ya da semikantitatif olarak çalışılabilir. Eğer solunum yolu örnekleme FOB ile yapılacak ise, bakteriler için tanısal eşik değerlerin kullanılması önerilir. Aslında kantitatif kültürlerin özgüllüğü daha yüksek olsa da, semikantitatif kültürler ile karşılaştırıldığında antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve mortalite açısından herhangi bir yarar sağlamamaktadır (57,58). Endotrakeal aspiratın kantitatif kültür değerlendirmesi ile BAL, benzer tanısal özgüllüğe sahiptir. Ancak bronkoskopi havayollarının doğrudan görüntülenmesine, sekresyonların temizlenmesine ve uygun örnekleme pnömoni düşünülen alandan alınmasına olanak tanıyan bir işlemdir. Bronkoskopinin bir diğer önemli avantajı ise, BAL'da eşik değerinin altında kalan üremeler olduğunda tedavinin kesilmesi için katkı sağlamasıdır. Ayrıca bazı hastalarda BAL ile sitolojik değerlendirme ayırıcı tanıda fayda sağlayabilir. Bronkoskopinin dezavantajları ise girişimsel olması, uzmanlık gerektirmesi, ekipman ve zaman istemesi ve maliyeti yüksek bir yöntem olmasıdır. Mini-BAL, FOB'un yapılamadığı ya da sakıncalı olduğu hastalarda BAL'a alternatif olabilir (59). Örnekleme seçenekleri

arasında kullanılacak olan yöntem, hastanın klinik özelliklerine ve merkezin olanaklarına göre seçilmelidir.

Endotrakeal aspirasyon, en çabuk, en kolay ve en ucuz yöntemdir. Güncel kılavuzlarda, kantitatif kültür yöntemlerinin özellikle ETA ve korumalı fırçalama örneği (PSB) için kullanılması önerilmektedir (33). Tablo 4'te alt solunum yolu örneklemelerinin kantitatif kültürlerinde pozitif üreme için anlamlı kabul edilen eşik değerler özetlenmiştir.

Tablo 4. Alt solunum yolu örneklemelerinin kantitatif kültürleri için kabul edilen eşik değerler.

Yöntem	Eşik değer
Akciğer parankim biyopsisi	$>10^4$ kob/g (doku)
Bronkoskopik yöntemler	
BAL	$\geq 10^4$ kob/mL
PSB	$\geq 10^3$ kob/mL
Non-bronkoskopik yöntemler	
ETA	$\geq 10^5$ kob/mL
Mini-BAL	$\geq 10^4$ kob/mL
Kob: koloni oluşturan birim, BAL: Bronkoalveolar lavaj, PSB: Korumalı fırçalama örneği, ETA: Endotrakeal aspirasyon	

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı koymada kantitatif BAL örnekleme duyarlılığı % 42-93, özgüllüğü %45-100 arasında değişmektedir. Bronkoalveolar lavaj; VİP hastalarının %25'inde tanısız olmadığı gibi, %20'sinde de yanlış pozitif olarak sonuçlanmaktadır. Tablo 5'te bronkoskopik ve non-bronkoskopik tanı yöntemlerinin VİP tanısındaki duyarlılık ve özgüllükleri özetlenmiştir (60).

Tablo 5. Bronkoskopik ve non-bronkoskopik tanı yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri.

Yöntem	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Bronkoskopik yöntemler		
BAL	42-93	45-100
PSB	91	78
Non-bronkoskopik yöntemler		
ETA	63	55
Mini-BAL	63-100	66-96
BAL: Bronkoalveolar Lavaj, PSB: Korumalı Fırçalama Örneği, ETA: Endotrakeal aspirasyon		

2.5.3. VİP tanısında biyolojik belirteçler

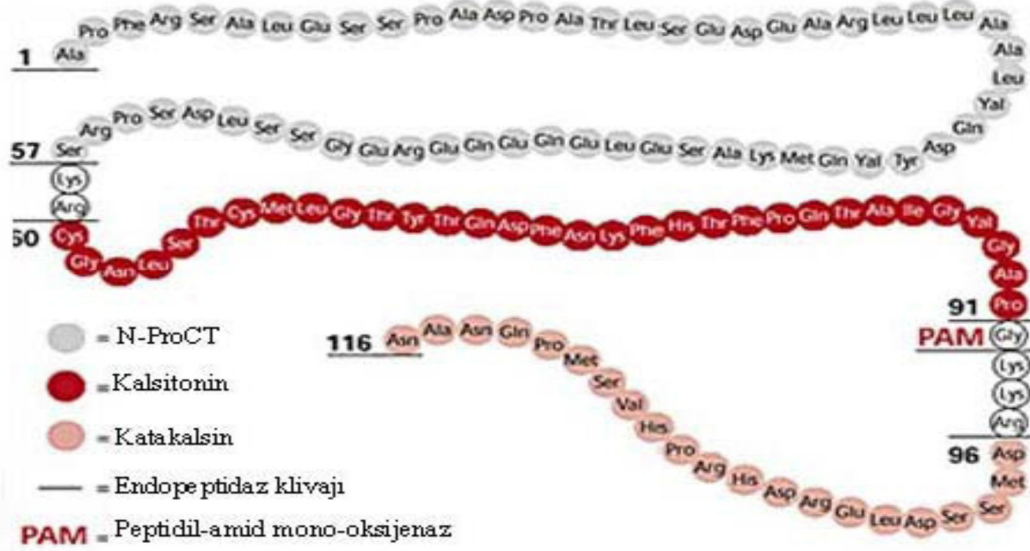
Biyolojik belirteçlerin kullanılma sebebi, VİP tanısı ve yönetimi için klinik değerlendirmenin yetersiz kalması ve biyolojik belirteçlerin hastalığın erken tanısı ve

tedavinin takibini kolaylaştırmasıdır (58). VİP'te farklı çalışmalarda miyeloid hücreler-1 üzerinde eksprese olan çözümlü formda tetikleyici reseptör (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1: sTREM-1), prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP), copeptin, interlökin (IL)-1 β , IL-8, granülosit koloni stimüle edici faktör, makrofaj inflamatuvar protein-1-alfa, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, sürfaktan protein D, endotoksin, elastin de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik belirteçler ve seri oksijenasyon ölçümleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.(1,61-66) Günümüzde biyolojik belirteçler için veriler güvenilir bulunmayacak ölçüde çelişkilidir. Biyolojik belirteçlerin VİP tanısında rolü sınırlıdır. İdeal biyobelirteç erken tanı ve tedavi izleminde yardımcı olmalıdır. ATS/IDSA 2016 (5) rehberinde HGP/VİP şüpheli hastalarda başlangıç antibiyotik tedavisine başlama kararında, biyobelirteçlerden serum PCT, bronkoalveolar lavaj sıvısında sTREM-1, serum CRP, klinik pulmoner enfeksiyon skoru (KPES) ve klinik kriterlerin birlikte kullanımından ziyade, sadece klinik kriterlerin kullanımı önerilmektedir (PCT ve sTREM-1 için; güçlü öneri, orta kalitede kanıt, CRP ve KPES için; zayıf öneri, düşük kalitede kanıt). Yoğun bakımda VİP ayırıcı tanısının yapılmasında ve mikrobiyolojik tanının elde edilmesinde yaşanan zorluklar; uygun ve akılcı antibiyotik tedavisine erken dönemde başlanamamasına veya bu antibiyotiklerin gereğinden fazla kullanımına neden olabilmektedir. Klinik ve mikrobiyolojik bulguların varlığında biyobelirteçler; VİP tanısının hızlı ve doğru konulmasında, diğer yöntemleri tamamlayıcı özellik taşır (67,68). Bununla birlikte; önceden antibiyotik kullananlarda, bakteri yükünün azalmasına bağlı olarak serumdaki biyolojik belirteçlerin düzeylerinde de azalma ve yalancı negatiflikler görülebilmektedir.

2.5.3.1. Prokalsitonin

Prokalsitonin, kalsitonin prekürsörü olan 116 aminoasitli bir peptiddir ve normal serum seviyesi 0.01 ng/mL'nin altındadır. Bakteriyel enfeksiyonlarda endotoksin salınımına bağlı olarak tüm parankimal dokulardan salınımı 24 saat içerisinde artar ve serum seviyesi yükselir. Bu özelliğinden dolayı sistemik bakteriyel enfeksiyonların, diğer enfeksiyon nedenlerinden (viral, mantar) ayırımı için önemli bir biyobelirteçtir. Bakteriyel enfeksiyon varlığında serum PCT seviyesindeki artışın hızlı olması nedeniyle VİP'in erken tanısında faydalı olabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda HGP ve VİP için tanısal yararlılığı sınırlı bulunmuştur ve klinik kriterlere ek olarak tanıya katkı sağlamadığı görülmüştür. Bu nedenle tanısal amaçla

PCT kullanımı önerilmemektedir. Ancak PCT takibinin, prognoz açısından önemli olduğu tespit edilmiştir (5). PCT'nin yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Prokalsitonin molekülünün yapısı (69).

Çalışmalarda prokalsitoninin; VİP tanısı konulması, etkenin doğru tanınmasındaki rolü ile tedavi süresinin ve prognozunun ön görülmesindeki etkisi üzerinde durulmaktadır. Beş çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde; farklı yoğun bakım popülasyonlarında VİP tanısı için PCT duyarlılığının % 41-100, özgüllüğünün % 24-100 arasında değiştiği ve VİP tanısı için güvenilir bir belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır (67). Ramirez ve arkadaşlarının (66) yaptığı çalışmada, VİP tanısında Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (KPES)'nin duyarlılığının PCT ile benzer, özgüllüğünün PCT'den daha düşük olduğu; ikisinin birlikte kullanımının ise, KPES'in özgüllüğünü arttırdığı saptanmıştır. Stolz ve arkadaşlarının (70) yaptığı bir çalışmada; VİP'te antibiyotik kullanım süresi kararının PCT izlemine göre verilmesinin, gereksiz antibiyotik kullanımını önlediği gösterilmiştir. Çok merkezli, randomize kontrollü "proHOSP" çalışmasında ve Kristoffersen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da; PCT takibi yapılan gruplarda fazla antibiyotik kullanımının azaldığı, antibiyotik kullanım sürelerinin kısaldığı gösterilmiştir (71,72). Charles ve arkadaşlarının (73) yaptığı başka bir çalışmada ise; PCT düzeylerinin, Gram pozitif ve Gram negatif bakteriyemiler arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır. Buradan yola çıkarak serum PCT düzeylerinin, Gram pozitif veya Gram negatif bakteriler ile gelişen VİP'ler arasında

farklılık gösterip göstermediği, güncel çalışmalarla araştırılmıştır. Ancak Borkowska ve arkadaşlarının (74) yaptığı çalışmada, Gram pozitif veya Gram negatif bakterilerle gelişen VİP olguları arasında, PCT düzeylerinde farklılık bulunmadığı gösterilmiştir. Luyt ve arkadaşlarının (65) yaptığı çalışmada; serum PCT'nin VİP'in 1-3-7. günlerindeki ölçümlerinin, kötü prognozun öngörülmesinde anlamlı olduğu bulunmuştur. Prokalsitonin düzeyleri; VİP'in birinci gününde 1 ng/mL, üçüncü gününde 1.5 ng/mL ve yedinci gününde 0.5 ng/mL'nin üzerinde olan olguların prognozunun daha kötü seyrettiği gösterilmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalarda ise; PCT'in VİP'in tanısından çok, tedavisinin izleminde ve antibiyotik süresinin belirlenmesinde fayda sağlayan bir biyobelirteç olduğu üzerinde durulmaktadır (61,75).

2.5.3.2. C-reaktif protein

C-reaktif protein, IL-1 β ve TNF- α tarafından karaciğerden sentezlenen bir biyolojik belirteçtir. CRP vücuttaki inflamasyonu gösteren önemli biyobelirteçlerden biridir. Birçok merkezde rahatlıkla ölçülebilir olması en önemli avantajını oluşturmaktadır. Ancak enfeksiyon dışında birçok nedene (yanık, malignite ve cerrahi müdahaleler gibi) bağlı olarak da yükselmesi, VİP tanısında kullanımını sınırlamaktadır. Seri CRP ölçümleri, prognoz ve tedaviye yanıtı takipte yararlıdır.

Ventilatör ilişkili pnömonilerde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, serum CRP düzeylerinin takibi önerilmektedir. CRP düzeyinin; tedavinin 4. gününde başlangıç düzeyine göre %40'tan daha fazla azalması, tedavi yanıtı açısından anlamlı kabul edilmektedir (32). Hillas ve arkadaşları (76) 45 VİP olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada; CRP düzeylerinin hayatta kalan olgular ile eksitus olanlar arasında farklılık göstermediği, çok değişkenli analizlerde ise 4. ve 7. günlerde ölçülen CRP ile 1. ve 7. günlerde ölçülen PCT düzeylerindeki azalmanın, sağ kalımı öngören bağımsız değişkenler olduğu sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada; izlemde septik şok gelişen VİP olgularında, 1. ve 7. günlerde ölçülen CRP düzeyleri daha yüksek saptanmıştır.

2.5.3.3. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO)

Tam kan sayımı (CBC) ulaşılması kolay ve ucuz bir testtir. Bu testin içerisinde çalışılan beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri ve bu değerlerin birbirlerine olan oranları inflamatuvar belirteç olarak kullanılmaktadır. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) bu belirteçlerin en önemlilerinden bazılarıdır. NLO ve PLO; inflamatuvar hastalıklar, malignite,

hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) ve böbrek hastalıkları gibi geniş bir hastalık yelpazesinde çalışılmıştır (77).

2.5.3.4. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1)

İmmünglobulin G süper ailesi içinde, glikoprotein yapıda bir moleküldür. Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar sırasında, alveolar makrofajlar tarafından üretimi artarak, proinflatuvar sitokinlerin ve inflamatuvar yanıtın artışına yol açmaktadır. Bazı çalışmalarda, VİP olgularında BAL sıvısında saptanabildiği ve mekanik ventilatörlerin ekspiryum devresinde biriktiği gösterilmiştir (78). Bununla birlikte sTREM-1'in VİP'in ayırıcı tanısındaki yeri tartışmalıdır. Gibot ve arkadaşlarının (63) yaptığı çalışmada; BAL düzeylerinin ölçümünün, VİP olgularında tanıyı destekleyici olduğu gösterilmiştir. Oudhuis ve arkadaşlarının (79) yaptığı çalışmada ise BAL'daki sTREM-1 düzeyinin VİP ayırıcı tanısında yol gösterici olmadığı saptanmıştır.

2.5.3.5. Diğer biyobelirteçler

Araştırmalarda, BAL sıvısında ölçülen IL-1 β , IL-8, düzeylerinin VİP tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir ancak bu biyobelirteçlerin günümüzde rutin kullanımı önerilmemektedir (5,34,80).

2.5.4. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (KPES)

Pugin ve arkadaşları (81) tarafından tanımlanmış olan KPES, VİP tanısı koymada yol gösterici bir skora sistemidir. Bu skorlamada yer alan parametreler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru.

Değişkenler	Puan 0	Puan 1	Puan 2
Vücut sıcaklığı (°C)	$\geq 36.1, \leq 38.4$	$\geq 38.5, \leq 38.9$	$\geq 39, \leq 36$
Lökosit (μ/L)	$\geq 4000, \leq 11000$	$< 4000, > 11000$	$\geq \% 50$ Çomak
Sekresyon	Yok	Var, pürülan değil	Var, pürülan
PaO ₂ /FiO ₂	> 240 ya da ARDS		< 240 ve ARDS değil
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Diffüz ya da yamalı infiltrasyon	Lokalize infiltrasyon
Mikrobiyoloji	Üreme yok ya da hafif var	Orta ya da fazla üreme	Üreme var, Gram boyamada saptanan patojen

Pugin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; KPES >6 bulunmasının VİP tanısı koymadaki duyarlılığını %93, özgüllüğünü %100 bulmuşlardır. Ancak çalışmaya sadece 28 olgunun dahil edilmiş olması ve VİP tanısı koymada artık altın standart bir yöntem olarak kabul edilmeyen BAL'da saptanan tüm bakteri türlerinin logaritmik toplamının (bakteriyel indeks) kullanılması, bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır (82). Postmortem çalışmalarda; aynı eşik değeri ile VİP tanısında KPES'in %72-77 duyarlılık, %42-85 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (83,84). Luyt ve arkadaşlarının (65) 201 olgu üzerinde yaptığı ve VİP tanısı için altın standart yöntem olarak kantitatif kültür sonuçlarının kabul edildiği çalışmada; VİP gelişen olgular ile gelişmeyenler arasında bazal KPES değerleri açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiş, VİP tanısı koymada KPES'in duyarlılığı %89, özgüllüğü %44 bulunmuştur. Kültür sonuçlarının skorlama dışında tutularak KPES'in modifiye edildiği bir başka çalışmada ise, duyarlılık %60, özgüllük %43'e düşmüştür (67). Skorun >6 bulunması; bakteriyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonu olan olgularda, VİP ile iyi koreledir. 1999 ve 2010 yılları arasında yapılan 13 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, KPES'in duyarlılığı %33-97 (havuzlanmış duyarlılık; %65), özgüllüğü %42-100 (havuzlanmış özgüllük; %64) olarak saptanmıştır (85). Son çalışmalarda saptanan düşük duyarlılık ve özgüllüğün yanısıra, akut akciğer hasarı ve travma olgularında validasyonunun bulunmaması, klinisyenler arasındaki uygulama farklılıkları, KPES'in VİP tanısındaki yerini tartışmalı hale getirmektedir (86). VİP için altın standart bir tanı yönteminin bulunmaması ve BAL'ın altın standart yöntem olarak kabul edilmemesi, son çalışmalarda saptanan başlıca kısıtlılıklardır (87). Klinik pulmoner enfeksiyon skorunun seri olarak ölçümünün antibiyotik tedavi süresine yardımcı olabileceği ve Gram boyama içeren iyi bir alt solunum yolu örneği ile birlikte kullanıldığında bu skorunun daha değerli olabileceği bazı çalışmalarda belirtilmiştir (65,86). ATS/IDSA 2016'da ayrıca, HGP/VİP şüpheli hastalarda antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında KPES'in kullanılması önerilmemektedir (5).

2.5.5. Ayırıcı Tanı

VİP ayırıcı tanısında aspirasyon pnömonisi, pulmoner enfarkt, pulmoner emboli, ARDS, pulmoner hemoraji, akciğer kontüzyonu, infiltratif tümör, radyasyon pnömonisi, ilaç reaksiyonu, kriptojenik organize pnömoni akla gelmelidir.

Sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonların sürveyansında kullanılan olgu tanımları, “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) tarafından Ocak 2013’te güncellenmiştir. VİP tanısında; akciğer grafisinin yeterli olmadığına dair kanıtların artması ve radyolojik bulguların değerlendirilmesindeki kişisel farklılıklar nedeniyle akciğer radyolojisi tanı kriteri olmaktan çıkartılmış, ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP) ve/veya FiO₂ düzeylerinde anlamlı artışla tanımlanan oksijenlenme bozukluğu tanıda belirleyici hale gelmiştir. Olgu tanımlarında ise “Ventilatörle İlişkili Olay (VİO)” başlığı altında; “Ventilatörle İlişkili Durum”, “Enfeksiyona Bağlı Ventilatörle İlişkili Komplikasyon”, “olası VİP” ve “yüksek olası VİP” gibi farklı klinik kategoriler tanımlanarak yeni bir sürveyans algoritması oluşturulmuştur.

2.6. Tedavi

VİP şüphesi olduğu anda, uygun kültürler alındıktan sonra antimikrobiyal tedavinin bir an önce başlanması önemlidir. Tedavinin geciktirilmesi veya etken patojene yönelik tedavi verilememesi durumunda mortalite artmaktadır.

Tedavide kullanılacak antibiyotiğin seçilmesinde ve uygun dozun, uygulama yolunun ve uygulama şeklinin belirlenmesinde antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Antibiyotiklere göre değişmekle birlikte farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine uygun şekilde tedavi uygulanması tedavinin etkinliğini artırır, hastanede yatış süresini kısaltabilir ve mortaliteyi azaltabilir. Antibiyotikler intravenöz yolla verilmelidir. Aminoglikozitler ancak kombinasyon tedavisinde ve tek doz olarak kullanılmalıdır. Antibiyotikler uygun doz ve sürede kullanıldığında klinik başarı şansını artırır. Ancak, geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasının veya tedavi süresinin uzatılmasının toksisiteye ve direnç gelişimine neden olacağı unutulmamalıdır. Farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine göre ideal ilaç dozu, hastanın renal fonksiyonuna ve vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır. Belirli antibiyotikler için antibiyotik kan konsantrasyonuna bakılması gerekebilir. Betalaktam antibiyotiklerde yeterli doku ve kan konsantrasyonları elde edilebilmesi için uzamış ve sürekli infüzyon uygulaması gerekebilir.

2.6.1. Standart tedavi yaklaşımı

Piperasilin-Tazobaktam, Sefoperazon-Sulbaktam, İmipenem, Meropenem, Sefepim, Seftazidim'in; Siprofloksasin, Levofloksasin, Aminoglikozit, Kolistin'den biri ile kombinasyonunu içerir.

Acinetobacter baumannii sıklığı yüksek ise önerilen standart tedavi; Sefaperazon-Sulbaktam, Meropenem, İmipenem'in Siprofloksasin, Levofloksasin, Aminoglikozit, Sulbaktam, Kolistin'den biri ile kombinasyonu olmalıdır.

Ancak Gram boyalı preperatta stafilokok morfolojisinde Gram pozitif kok görülen hastaların, tedavi rejimine Linezolid, Teikoplanin veya Vankomisin'den biri eklenmelidir.

Standart VIP ampirik tedavisinde kombinasyon tedavisi önerilir. *A. Baumannii* direncinin yüksek olduğu durumlarda ve karbapenemlere dirençli Gram negatif bakteri sıklığının yüksek olduğu hastanelerde Kolistin içeren kombinasyonlar tercih edilmelidir (5,88,89).

2.6.2. Minimum İnhibitor Konsantrasyon (MİK) değeri yüksek bakterilerin tedavisinde antibiyotiklerin uzamış veya sürekli infüzyon uygulaması.

Patojenlerin giderek artan direnç riskini azaltabilmek için antimikrobiyallerin farmakokinetik/farmakodinamik özelliklerine uygun verilmesini sağlamak önemlidir. Konsantrasyona bağımlı antibiyotikler için doz arttırılarak veya zamana bağımlı antibiyotikler için uzamış veya sürekli infüzyon ile verilerek antimikrobiyal etkiyi arttırmak mümkün olabilir. Bunun sonucunda, yüksek MİK değeri olan patojenler için etkili tedavi elde edilebilir, direnç gelişimi önlenir ve potansiyel olarak farmakoekonomik yarar sağlanmış olur. Dokulardaki ilaç konsantrasyonu patojenin MİK'inin altında kalırsa tedavi sırasında direnç gelişir. Piperasillin-Tazobaktam ve Karbapenemlerin konsantrasyonunun MİK'in üzerinde kalması ($T > MİK$) tedavi etkinliği ile yakın ilişkilidir. Bakterisidal aktivite elde etmek için gerekli olan $T > MİK$; Karbapenemler için doz aralığının %40'ı, Piperasillin-Tazobaktam için %50'sidir. Bu ise sürekli veya uzamış infüzyonla elde edilebilir. Piperasillin-Tazobaktam, Sefepim ve Meropenem'in 3-4 saatlik infüzyonuyla yüksek MİK'i olan Gram negatiflere bağlı VIP tedavisinde bu etkinin elde edildiği gösterilmiştir (90-93). İmipenem stabilitesini koruyamadığı için uzamış infüzyon için uygun değildir. Uzamış infüzyon için renal fonksiyonu normal hastalarda şu başlangıç dozlar önerilmektedir:

- Piperasilin-Tazobaktam: Her 8 saatte bir 4.5 g 4 saatlik IV infüzyon veya başlangıç 4.5g 30 dakikalık bolusun ardından her 24 saatte bir 18 g sürekli IV infüzyon
- Meropenem: Her 8 saatte bir 1-2 g 3 saatlik IV infüzyon
- Sefepim: Her 8 saatte bir 2 g 3 saatlik IV infüzyon

Patojenin MİK değeri düşükse klasik dozda verilebilir. Çoğunluğu gözlemsel ve randomize olmayan çalışmalara dayanan bir metaanalizde Karbapenem veya Piperasilin-Tazobaktam'ın sürekli veya uzamış infüzyonu ile kısa süreli infüzyonu karşılaştırıldığında mortaliteyi düşürmek üzerinde olumlu etki yaptığı fakat klinik iyileşmede bir fark olmadığı ortaya konmuştur (90). Ancak, bu metaanalize ağır hastaların alınması ve dahil edilen çalışmaların randomize olmaması bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Randomize kontrollü olarak yapılan bir çalışmada ise; yaklaşık yarısını pnömonilerin oluşturduğu ciddi sepsisli hastalarda Piperasillin-Tazobaktam, Meropenem ve Tikarsillin-Klavulonatin sürekli infüzyonu ile hastaların %82'sinde, kısa süreli infüzyonu ile %29'unda plazma antibiyotik konsantrasyonları MİK'in üzerinde kalmıştır (91). Bu çalışmada sürekli infüzyon verilen hastalarda klinik iyileşme oranı %70 iken, kısa süreli infüzyon alanlarda %43 olarak bulunmuştur. Bir başka metaanalizde ciddi akut enfeksiyonlarda sürekli veya uzamış infüzyonun mortalite, enfeksiyon rekürrensi ve klinik iyileşme yönünden bir farklılık yaratmadığı gösterilmiştir (94). Ancak, bu metaanalizde ÇİD ve yüksek MİK'li patojenler iyi tanımlanmamıştır. Bir başka metaanalizde ise, nozokomiyal pnömoni tedavisinde Beta-laktam antibiyotiklerin uzamış ve kısa süreli infüzyonlarını karşılaştıran 10 çalışma değerlendirilmiş ve uzamış infüzyonla daha yüksek klinik iyileşme oranları sağlandığı, ancak mortalite üzerinde ciddi fark göstermediği ortaya konmuştur (95). Sonuç olarak; Piperasillin-Tazobaktam ve Meropenem gibi antibiyotiklerin uzamış infüzyonuyla özellikle MİK değeri yüksek patojenlerde daha etkili sonuçlar alınması teorik olarak mümkündür. Bugüne kadar yapılmış klinik çalışmalarda bir homojenite olmadığı için sonuçlar farklılık gösterse de, uzamış infüzyonun en azından klasik uygulama kadar etkili olduğu, hatta daha yüksek etkinlik gösterme potansiyeli olduğu kuvvetle düşünülmektedir.

2.6.3. Karbapenemaz yapan bakterilerle gelişen pnömonilerde tedavi seçenekleri

Karbapenemaz yapan bakterilerle gelişen enfeksiyonlar tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli sorun haline gelmektedir. Bunlar arasında en önemlileri *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleridir. Bunların tedavilerinde ilk önce duyarlı oldukları herhangi bir grup antibiyotik varsa tercih edilmelidir. Ancak direnç aktarımı nedeniyle bu bakteriler genellikle kullanılmakta olan antibiyotiklerin birçoğuna dirençlidirler. Çoğu zaman Kolistin tek alternatif olarak görülse de, bu antibiyotiğe de dirençli bakteriler gittikçe artmaktadır. Bazı kökenler Aminoglikozit, Kotrimoksazol ve Tetrasiklin gibi eski antibiyotiklere duyarlı olabilir. Ancak bu antibiyotiklerin tek başlarına kullanımlarında klinik ve mikrobiyolojik yanıtın düşük olacağı ve tekrar dirençli bakterilerin açığa çıkacağı akılda tutulmalıdır. Bu etkenlerle gelişen enfeksiyonların tedavisindeki güçlükler nedeniyle çeşitli alternatif uygulamalar araştırılmaktadır.

•**Kotrimoksazole duyarlı *Acinetobacter* türleri:** Bu durumda kombinasyon tedavisi içerisine kotrimoksazol eklenebilir. Tek başına kullanılması önerilmemektedir.

•**Sulbaktama duyarlı *Acinetobacter* türleri:** Sulbaktamın *Acinetobacter* türleri üzerine intrinsek etkinliği bulunmaktadır. Duyarlı kökenlerle gelişen enfeksiyonlarda Sulbaktam mutlaka kombinasyon tedavisi içerisinde bulunmalıdır. Sulbaktamın Karbapenemler, Aminoglikozitler ve Kolistin ile sinerjistik etkili olduğu akılda tutulmalıdır (96,97).

•**Tigesikline duyarlı *Acinetobacter* türleri:** Çok ilaca dirençli olan *Acinetobacter baumannii* pnömonisinde Tigesiklin bir alternatif olarak ortaya çıkmış olsa da, çalışmalar Tigesiklin kullanımının mortalite artışı ile ilişkili bulunduğunu göstermektedir (98,99). Başka bir antibiyotik seçeneği olmadığı dikkatli kullanımı uygun olacaktır.

•**Sadece Kolistine duyarlı *Acinetobacter* veya *Pseudomonas* türleri:** Kolistin klinik ve mikrobiyolojik etkinlik için tek başına kullanılmamalıdır. Dirençli görülse bile bir Karbapenem ile kombinasyonu önerilmektedir (100). İnhalasyon yolu ile Kolistin uygulamasının mikrobiyolojik eradikasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Sıklıkla böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

•**Panrezistan *Acinetobacter* veya *Pseudomonas* türleri:** Kombinasyon tedavisi MİK değerleri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. MİK değerleri daha düşük olan antibiyotikler ile kombinasyon, yüksek doz uygulama, uzun süreli/sürekli infüzyon uygulamaları yapılabilir. Sulbaktamın tedaviye eklenmesi ile (Karbapenem+Sulbaktam

ya da Sefepim+Sulbaktam) MİK değerlerinde düşme görüleceği ve kırılma noktasının aşılabileceği bildirilmektedir (101). İntravenöz Fosfomisin preparatlarının etkin olduğunu ve kombinasyon tedavisine eklenebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (102). Faz çalışmaları devam etmekte olan Avibaktam, Relebaktam içeren kombinasyonlar ümit verici görünmektedir. Avibaktam yeni bir betalaktamaz inhibitörüdür. Seftazidim/avibaktam kombinasyonu karbapenemaz ve GSBL üreten bakterilerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Karbapenem dirençli enterik basillerin tedavisinde yeni bir monobaktam olan relebaktam imipenem-silastatin ile kombine edilmiştir. HGP, VİP, komplike üriner sistem enfeksiyonları, intaabdömal enfeksiyonlarda kullanımı araştırılmaktadır (103).

•**Sadece Kolistine duyarlı *Klebsiella* türleri:** Kolistin çoğu zaman güvenle kullanılabilir. Ancak klinik ve mikrobiyolojik etkinlik için tek başına kullanılmamalıdır. Dirençli görölse bile bir Karbapenem ile kombinasyonu önerilmektedir.

•**Karbapenemaz üreten panrezistan *Klebsiella* türleri:** Karbapenemazların affinitesi Ertapeneme göre daha yüksektir. Ortamda farklı karbapenemlerin bulunması halinde bu enzimler Ertapeneme saldırmakta ve diğer karbapenemin aradan sıyrılarak işlev gördüğü düşünülmektedir. Bu nedenle Meropenem+Ertapenem (çift Karbapenem/ double Karbapenem) uygulamasını öneren çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle Kolistin MİK değerlerinin düşük olduğu kökenlerde Kolistinin, Ertapenem+Meropenem ile kombinasyonunun etkin olduğu bildirilmektedir (104-106).

2.6.4. İnhalasyon yoluyla antibiyotik kullanımı

Çok ilaca dirençli bakterilerle gelişen pnömoniler nedeniyle inhalasyon yoluyla antibiyotik kullanım ihtiyacı giderek artmaktadır. Aztreonam, Tobramisin ve Kolistin inhalasyon yoluyla kullanılabilen antibiyotiklerdir. Bunlarla ilgili deneyimler büyük oranda kistik fibrozisli hastalardan edinilmiştir. Çalışmalara bakıldığında tedaviye inhale antibiyotik eklenmesi, mikrobiyolojik eradikasyona yardımcı olmaktadır. Ancak sağkalıma etkisi, semptomların azalması, klinik ve mikrobiyolojik etkinlik için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (107,108). İn hale antibiyotiklerin nebulizatörle doz ve kullanım sıklıkları aşağıdadır:

- Kolistin: 3x1/2 flk (1 flk 10 mL serum fizyolojik ile sulandırılıp 5 mL)
- Tobramisin: 2x1 ampul
- Amikasin: 250-500 mg dozlarında (2 mL) 2x1

- Aztreonam: İnhalasyon için hazırlanmış solüsyon 3x1

2.6.5. Tedavi yanıtı olmayan hastaya yaklaşım

Tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda;

- Tanı ve ayırıcı tanı tekrar gözden geçirilmelidir.
- Olası ikincil tanılar değerlendirilmelidir:
 - Pulmoner tromboemboli
 - Alveolar hemoraji
 - Mukus tıkaçı
 - Atelektazi
 - ARDS
 - Yeni enfeksiyon odakları
- Alınmış olan kültür sonuçları ve MİK değerleri multidisipliner yaklaşımla yeniden değerlendirilmelidir.
- Kültürler tekrarlanmalı ve gerekirse invaziv yöntemlerle örnek alınması düşünülmelidir.
- Antibiyotiklerin klasik dışı uygulamaları planlanmalıdır (uzun infüzyon, inhalasyon yolu, yüksek doz, vb).

2.6.6. Tedavi süresi

Hastanede gelişen pnömoni için uygulanacak ampirik tedavi, başlangıçta ÇİD patojenleri kapsayacak şekildedir. İzlemede klinik ve mikrobiyolojik verilerin elde edilmesinden sonra, tekrar düzenlenmesi gerekebilir ve bu da antibiyotik sayı ve spektrumunun azaltılması şeklinde olabilir. Bu yaklaşım çoklu ilaca direncin kontrolünü sağlar ve ilaca bağlı toksisite gelişimini engeller (109).

Hem HGP hem de VİP'te; ATS/IDSA 2016 rehberi doğrultusunda, etkeni izole edilen ve antibiyotik direnç sorunu bulunmayan duyarlı patojenlerle gelişen enfeksiyonlarda önerilen optimal tedavi süresi ortalama yedi gündür. Burada belirleyici olan ana unsurlar ise; hastanın kliniği, radyolojik ve laboratuvar parametrelerin düzelmesidir. Bunun dışında ampirik antibiyotik tedavi kombinasyonunu ve tedavi süresini etkileyen diğer faktörler arasında, o kuruma ait bakteri florası ve antibiyotik duyarlılıkları gibi lokal epidemiyolojik özellikler, ÇİD patojenleri ile önceden

kolonizasyon öyküsü, daha önce hastanede yatış ve antibiyotik tedavisi öyküsü ve hastalığın şiddeti yer almaktadır (5).

Etken MRSA ise, önerilen optimal antibiyotik tedavi süresi 14 gündür. Benzer şekilde *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *Stenotrophomonas spp.* gibi nonfermentatif bakterilerin neden olduğu hastalarda da tedavi süresi 14 güne uzatılabilir.

Bu bakterilerin neden olduğu invaziv enfeksiyonlar ile *Aspergillus* enfeksiyonlarında, tedavi süresinin daha uzun tutulabileceği belirtilmektedir (5).

Hastanede gelişen pnömoni ve VİP'li hastaların tedavisinde “de-eskalasyon” yaklaşımı önerilmektedir. Bu yaklaşım, ampirik olarak düzenlenen geniş spektrumlu antibiyotik tedavi rejiminde antimikrobiyal ajan değişikliği veya kombinasyon tedavisinden monoterapiye geçiş ile daha daraltılmış antibiyotik rejim değişikliğine geçilmesini anlatmaktadır. Sabit antibiyotik tedavisi ise tedavi tamamlanana kadar geniş spektrumlu antibiyotik rejimine devam etmeyi gerektirmektedir (5).

Bazı çalışmalar, “de-eskalasyon” uygulamasının VİP tedavisinde iyileştirilmiş klinik sonuçlar elde edildiğini ortaya koymuştur (110-114). Kısa süreli tedavinin etkinliğinden yola çıkılarak, 2013 Almanya rehberinde, HGP için tedavi başladıktan 48-72 saat sonra kültür antibiyogram sonuçları doğrultusunda “de-eskalasyon” uygulanması, sekiz gün boyunca da tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (115). Tedavi süreleri konusunda yapılan bir metaanalizde; nonfermentatif Gram negatif bakterilerin neden olduğu VİP'te 7-8 gün uygulanan kısa süreli tedavilerin nüks gelişimine neden oldukları bildirilmiştir. Bu nedenle fermentatif olmayan Gram negatif bakterilerin neden olduğu VİP'te tedavi süresinin daha uzun tutulması gerektiği düşünülmüştür (116). Çok ilaca dirençli mikroorganizmalara bağlı VİP veya tekrarlayan VİP için optimal tedavi süresi henüz belirlenmemiştir (117).

Özetle, etken patojen belli olur olmaz tedavi etkene özgü olacak şekilde düzenlenmeli ve uygun başlangıç antibiyotik tedavisi alanlarda tedavi yanıtı ve klinik durum göz önünde bulundurularak tedavi süresi 14-21 günden yedi güne kısaltılmalıdır (33,118). Kombinasyon tedavisi başlangıçta ancak ÇİD Gram negatif mikroorganizmaların varlığında veya septik şoka yatkınlığı yüksek olan hastalarda tercih edilmelidir. Tedavi başlangıcından 2-3 gün sonra kombinasyon tedavisinin gerekliliği yeniden değerlendirilmelidir. Etken olarak duyarlı bir patojen gösteriliyorsa veya hasta stabilize olmuşsa (klinik düzelme, tedavi başarısı gözlenirse) tedavi süresi klinik, mikrobiyolojik veriler, biyolojik belirteçler ve radyolojik olarak hastanın yeniden değerlendirilmesinin ardından monoterapiye değiştirilmelidir (115,118). İlacın seçimi,

lokal patojen spektrum ve direnç profili ışığında yapılmalıdır. VİP için doğru, odaklanmış ampirik tedavi seçeneklerini belirlemek amacıyla, o merkeze ait endotrakeal aspirat kültür sonuçlarını yansıtan sürveyans verileri göz önüne alınmalıdır (1). Özellikle ÇİD patojenleri ile kültür pozitif VİP hastalarında rutin sürveyans kültürlerinin de-eskalasyonun yönlendirilmesinde ve antibiyotik kullanımının azaltılmasında yardımcı olabileceği belirtilmiştir (119).

2.7. Ventilatörle İlişkili Pnömoninin Önlenmesi

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişiminin önlenmesindeki temel hedefler; invaziv mekanik ventilasyon süresinin kısaltılması ve havayollarının endojen ve ekzojen flora bakterileri ile kontaminasyonunun engellenmesidir. VİP'ten korunmaya yönelik yaklaşımlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir (120).

1) Temel uygulamalar:

- a) Mümkünse entübasyondan kaçınılmalı ve noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon tercih edilmelidir.
- b) Sedasyon minimize edilmelidir.
 - Mümkün olduğunca ventilatöre bağlı hastalara sedatif verilmemelidir.
 - Kontrendikasyon olmayan hastalarda günde bir kez sedasyona ara verilmelidir.
 - Kontrendikasyon olmayan hastalarda günde bir kez ekstübasyona hazır olup olmadığı değerlendirilmelidir.
 - Spontan uyandırma denemeleri ile spontan nefes alma denemeleri birlikte yürütülmelidir.
- c) Fiziksel kondisyon korunmalı ve iyileştirilmelidir.
 - Erken egzersiz programı ve mobilizasyona başlanması sağlanmalıdır.
- d) Endotrakeal tüp kafı üzerinde sekresyonların birikmesi en aza indirilmelidir.
 - 48-72 saatten daha fazla entübe kalması öngörülen hastalarda, subglottik drenaj girişi olan endotrakeal tüp kullanılmalıdır.
- e) Yatak başı 30-45 derece yükseltilmelidir.
- f) Ventilatör devreleri devamlı kullanılmalıdır.
 - Ventilatör devreleri sadece görünür şekilde kirli veya çalışmıyorsa değiştirilmelidir.

- Respiratuvar bakım ekipmanının sterilizasyon ve dezenfeksiyonu için CDC/HICPAC rehberi takip edilmelidir (121).

2) Özel yaklaşımlar

a) Mekanik ventilasyon, hastanede kalış süresi ve/veya mortaliteyi azaltan, ancak muhtemel riskleri konusunda yetersiz veri olan müdahaleler;

- Gastrointestinal sistemin (ağız dahil) mikrobiyal yükünü azaltmak için orofarinksin selektif dekontaminasyonu yapılmalıdır.

b) VIP oranlarını azaltan fakat mekanik ventilasyon süresine, kalış süresine ve mortaliteye etkisi konusundaki veriler yetersiz olan müdahaleler;

- Klorheksidinle ağız bakımı yapılması
- Ultra ince poliüretan endotrakeal tüp kafları kullanılması
- Endotrakeal tüp basıncının otomatik kontrolünün sağlanması
- Trakeal aspirasyondan önce serum fizyolojik uygulanması
- Mekanik diş fırçalaması yapılmasının sağlanması

2.8. Mortalite

Ventilatör ilişkili pnömoniye atfedilen mortalite oranı % 33-50 arasında bildirilmektedir (122). Ancak bu oran, olgu popülasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Örneğin; kardiyovasküler cerrahi olgularında % 16-57, travma olgularında % 21, cerrahi ve dahili olguların bir arada bulunduğu yoğun bakımlarda % 34 oranında bulunmuştur (123). Çok ilaca dirençli bakterilerden özellikle *P. aeruginosa* ve MRSA ile enfekte olanlarda ve bu bakterilere bağlı bakteriyemi durumunda, mortalite daha yüksek olarak saptanmaktadır (124).

2.9. Mekanik Ventilasyon, Yoğun Bakım ve Hastanede Yatış Süresi

Ventilatör ilişkili pnömoni, hastane yatış süresinde, hasta başına ortalama 7-9 gün artışa, mekanik ventilatör süresinde ortalama 10 gün artışa neden olmaktadır (33). Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri; VIP gelişmeyen olgular ile karşılaştırıldığında artmaktadır. Rello ve arkadaşlarının çalışmasında VIP gelişmeyen olgular ile karşılaştırıldığında, VIP gelişen

olgularda mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri sırası ile ortalama 4.7 güne karşılık 14.3 gün; 5.6 güne karşılık 11.7 gün, 14.0 güne karşılık 25.5 gün bulunmuştur (125).

2.10. Maliyet

Ventilatör ilişkili pnömoni, hastane maliyetlerinde, hasta başına ortalama 40.000 Amerikan doları (USD) artışa neden olmaktadır (33). Ventilator ilişkili pnömoni olgularında, enfeksiyon gelişmeyen olgular ile karşılaştırıldığında, hastane maliyetleri daha yüksek olarak bulunmaktadır. Rello ve arkadaşlarının çalışmasında, VİP'in VİP gelişmeyen olgular ile karşılaştırıldığında hasta başına hastane maliyetlerini, 63689 USD'dan 104983 USD düzeyine arttırdığı bulunmuştur (125).

2.11. Amaç

Bu çalışmada, KSÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2012-Aralık 2017 tarihleri arasında VİP gelişen olgularda; demografik özellikler, VİP etkenleri, antibiyotik dirençleri ve prognoz değerlendirmesi, bunları etkileyen parametrelerin tanımlanması ve bu değerlendirmelerin yıllar içerisindeki değişiminin ortaya konması hedeflenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2012-Aralık 2017 tarihleri arasında KSÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde VİP tanısı ile yatan ≥ 18 yaş hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta verileri hastane veri sistemi ve hasta dosyaları incelenerek değerlendirildi. Hastalara ait yaş, cinsiyet, yattığı klinik, kültür antibiyogram sonuçları, komorbidite durumu, hastanede kalış süresi ve hastanın son durumu (taburcu/eksitus) gibi veriler SPSS v.22.0 paket programına (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) kaydedildi.

3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı

Bu çalışma retrospektif, kesitsel bir çalışma olup Ocak 2012 - Aralık 2017 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma grubunu KSÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde yoğun bakım ünitelerinde yatan ve VİP tanısı alan hastalar oluşturmuştur. Çalışma için KSÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 13.07.2018 Karar no: 13).

3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Ocak 2012-Aralık 2017 tarihleri arasında KSÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde yatan, 48 saatten uzun süre mekanik ventilasyon uygulanan, VİP tanısı alan ≥ 18 yaş hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.3. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

Yoğun bakım yatışında akciğer enfeksiyonu veya inflamasyonu olan hastalar, < 48 saat altında mekanik ventilasyon altındaki hastalar ve <18 yaş hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. Takip Edilen Parametreler

Hastalara ait kayıtlar incelenerek mortalite, antibiyotik kullanım süreleri hesaplandı. Hastaların derin trakeal aspirat ve kan kültür sonuçları incelendi. Ayrıca

hastaların VİP tanısı konulduğu tarihteki WBC, platelet (PLT) sayısı, CRP, PCT, NLO ve PLO değerleri kaydedildi.

3.5. Tanımlamalar

3.5.1. Ventilatör ilişkili pnömoni tanımı

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı Amerikan Toraks Derneği ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin kılavuzundaki kriterlere göre konuldu (5). Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı; Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Yoğun Bakım hekimleri ve Enfeksiyon Kontrol Komitesi Ekibi ile birlikte konuldu.

3.5.2. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişiminde risk faktörlerinin belirlenmesi

Bu amaçla çalışmaya alınan VİP'li hastaların yaş, cinsiyet (kadın, erkek), altta yatan hastalıklar [Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), organ yetmezlikleri (Böbrek, karaciğer, kalp ve solunum yetmezliği), diabetes mellitus (DM), immünyüpresif hastalık], hastanede yatış günü, mekanik ventilatör günü, önceden antibiyotik kullanımı, trakeostomi varlığı, enteral beslenme, eritrosit transfüzyonu, invaziv girişimler, steroid ve immünyüpresif ilaç kullanımı, H₂ reseptör bloker kullanımı ve travma gibi özellikleri kaydedildi.

3.6. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS v.22.0 paket programı kullanıldı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. Gruplar arası karşılaştırmalar için kategorik iki bağımsız grubun değerlendirilmesinde ki-kare (χ^2) testi, numerik iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında ise Student-t testi ve gruplar arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analiz testi kullanıldı. CRP, PCT, WBC, NLO, PLO ve platelet sayısı gibi testlerin mortaliteyi ölçmedeki doğruluğunun araştırılmasında receiver operating characteristic (ROC) eğrisi kullanıldı. Prognozu etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 337'si (%63.2) erkek, 196'sı (%36.8) kadın cinsiyette toplam 533 olgu dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 63.8±20.4 yıl (min-maks:18-101 yıl), erkeklerin yaş ortalaması 62.4±20.6 yıl (min-maks:18-93 yıl), kadınların yaş ortalaması 66.0±20.0 yıl (min-maks:20-101 yıl) idi. Cinsiyetler yaş dağılımı açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (p=0.054). Hastanemizde tespit edilen VİP hızları yıllara göre hesaplanmış ve Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Hastanemiz, Üniversite hastaneleri ve Türkiye geneli YBÜ VİP hızları.

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
KSÜ	20.9	14.3	7.3	15.6	13.7	21.9
ÜH	17.8	15.4	14.2	10.0	11.2	11.7
TG	13.3	11.2	7.9	7.9	6.4	4.9

VİP hızı = (VİP sayısı/mekanik ventilatör günü) x 1000
KSÜ: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi,
ÜH: Üniversite hastaneleri, TG: Türkiye geneli (3,126 -130)

Olgulara ait komorbidite durumu ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 8'de sunulmuştur.

VİP tanısı alan olguların kliniklere göre dağılımı Tablo 9'da sunulmuştur.

VİP tanılı olgulara ait tespit edilen risk faktörleri Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 8. Olguların cinsiyet ve komorbidite dağılımı.

Komorbidite	Erkek [n(%)] n=337	Kadın[n(%)] n=196	Toplam n=533	p*
Hipertansiyon	66 (19.6)	73 (37.2)	139(26.1)	<0.0001
SVH	141 (41.8)	77(39.3)	218(41.8)	0.563
Böbrek yetmezliği	35 (10.4)	37(18.9)	72(13.5)	0.006
KAH	96(28.5)	68(34.7)	164(30.8)	0.134
Romatizmal hast.	0(0)	6(3.1)	6(1.1)	0.001
ARDS	15(4.5)	12 (6.1)	27(5.1)	0.396
Solunum yetmezliği	112(33.2)	62 (31.6)	174(32.6)	0.704
Malignite	45(13.4)	12 (6.1)	57(10.7)	0.009
DM	40(11.9)	43 (21.9)	83(15.6)	0.002
Astım/KOAH	32(9.5)	19 (9.7)	51(9.6)	0.940
Karaciğer yetmezliği	2(0.6)	2 (1)	4(0.8)	0.582
Travma**	50(14.8)	16 (8.2)	66(12.4)	0.024
Kalp yetmezliği	47(13.9)	29 (14.8)	76(14.3)	0.787
GİS kanama	7(2.1)	3 (1.5)	10(1.9)	0.654
İleus	1(0.3)	1 (0.5)	2(0.4)	0.698

*Grupların karşılaştırılmasında kıkare (χ^2) testi kullanılmıştır. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
**Trafik kazası, düşme
ARDS: Akut Respiratuvar Distres Sendromu, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı,
KAH: Koroner Arter Hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, DM: Diyabetes Mellitus,
GİS: Gastrointestinal Sistem

Tablo 9. Olguların kliniklere göre dağılımı.

Klinikler	n	%
Anestezi Yoğun Bakım	348	65.3
Nöroloji Yoğun Bakım	72	13.5
Genel Cerrahi Yoğun Bakım	37	6.9
Dahiliye Yoğun Bakım	23	4.3
Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	22	4.1
Beyin Cerrahi Yoğun Bakım	16	3.0
Kardiyovasküler Cerrahi Yoğun Bakım	13	2.4
Koroner Yoğun Bakım	2	0.4
Toplam	533	100.0

Tablo 10. Olgulara ait risk faktörleri ve cinsiyete göre dağılımı.

Risk Faktörleri	Erkek [n(%)] n=337	Kadın[n(%)] n=196	Toplam[n(%)] n=533	p*
Ameliyat direni	27(8.0)	10(5.1)	37(6.9)	0.202
Bilinç kapallığı	211(62.6)	126(64.3)	337(63.2)	0.699
Bronkoskopi	5(1.5)	3(1.5)	8(1.5)	0.966
Dekübit	3(0.9)	1(0.5)	4(0.8)	0.624
Endotrakeal entübasyon	293(86)	168(85.5)	461(86.5)	0.689
Trakeostomi	102(30.3)	49(25.0)	151(28.3)	0.193
Enteral beslenme	261(77.4)	153(78.1)	414(77.7)	0.870
Travma	14(4.2)	2(1)	16(3.0)	0.041
Göğüs tüpü	10(3.0)	1(0.5)	11(2.1)	0.054
Peptik ülser profilaksisi	268(79.5)	152(77.6)	420(78.8)	0.591
Hemodiyaliz	10(3.0)	18(9.2)	28(5.3)	0.002
İmmüsupresyon	75(22.3)	35(17.9)	110(20.6)	0.226
Kardiyopulmoner resusitasyon	86(25.5)	52(26.5)	138(25.9)	0.797
Kolostomi	8(2.4)	2(1.0)	10(1.9)	0.267
Nazogastrik tüp	103(30.6)	56(28.6)	159(29.8)	0.628
Parasentez	4(1.2)	0(0)	4(0.8)	0.126
PEG	22(6.5)	15(7.7)	37(6.9)	0.622
Periferik arteriyel kateter	186(55.2)	96(49.0)	282(52.9)	0.166
Periferik venöz kateter	243(72.1)	138(70.4)	381(71.5)	0.675
SVK	289(85.8)	166(84.7)	455(85.4)	0.738
TPN	224(66.5)	122(62.2)	346(64.9)	0.324
Solunum yetmezliği	265(78.6)	171(87.2)	436(81.8)	0.013
Kan transfüzyonu	214(63.5)	132(67.3)	346(64.9)	0.370
Üriner kateter	290(86.1)	171(87.2)	461(86.5)	0.698

*Grupların karşılaştırılmasında kıkare (χ^2) testi kullanılmıştır.
PEG: Perkütan endoskopik gastrotomi, SVK: Santral venöz kateter, TPN: Total parenteral nütrisyon
p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kültür üreme sonuçları incelendiğinde olguların %93.1'inde (n=496) Gram negatif bakteri, %6.4'ünde (n=34) Gram pozitif bakteri ve %0.6'sında (n=3) mantar üremesi saptanmıştır. Üreyen mikroorganizmaların özelliklerine ve direnç paternine göre özellikleri Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. Üreyen mikroorganizmalar ve direnç paterni.

GRAM NEGATİF BAKTERİLER				
	n(%)	GSBL (+) [n(%)]	Karbapenem direnci (+) [n(%)]	Kolistin direnci (+) [n(%)]
<i>Acinetobacter baumannii</i>	225(42.2)	0(0)	210(97.7)	1(5.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	103(19.3)	0(0)	42(47.7)	6(5.8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	65(12.2)	53(81.0)	18(30.5)	4(8.9)
<i>Escherichia coli</i>	40(7.5)	28 (70.0)	12(30.0)	0(0)
<i>Proteus mirabilis</i>	9(1.7)	0(0)	0(0)	0(0)
<i>Enterobacter spp.</i>	8(1.5)	0(0)	2(25.0)	0(0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8(1.5)	0(0)	0(0)	0(0)
<i>Serratia marcescens</i>	8(1.5)	0(0)	0(0)	0(0)
Diğer*	7(1.3)	0(0)	0(0)	0(0)
GRAM POZİTİF BAKTERİLER				
	n(%)	MRSA [n(%)]	VRE [n(%)]	
<i>Stafilococcus aureus</i>	26(4.9)	23(88.5)	0(0)	
<i>Enterococcus faecium</i>	3(0.6)	0(0)	1(33.3)	
Diğer**	7(1.3)	0(0)	0(0)	
MANTAR				
	n(%)	Azol direnci		
<i>Candida spp.</i>	3(0.6)	1 (33.3)		
* <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Achromabacter spp.</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Morganella morgani</i> , <i>Arcobacter spp.</i>				
** <i>Corynebacterium striatum</i> , <i>Streptococcus agalactia</i> , <i>Gemella haemolysans</i> .				
GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz				

Olguların hastanede yatış süreleri incelendiğinde ortalama yatış gününün 50.4±40.3 gün (min-maks:7-218 gün) olduğu tespit edilmiştir. Olguların yatış sonrası tanı alma süreleri incelendiğinde ortalama 21.9±21.1gün (min-maks:3-145 gün) olarak saptanmıştır.

Olguların VİP tanısı aldığı tarihteki inflamasyon belirteçleri incelendiğinde beyaz küre sayısının 13.600±6.518 10⁹/L, CRP: 148.8±91.4 mg/L (normal değer: 0-5 mg/L), prokalsitonin: 7.0±14.3 ug/L (normal değer: 0-0.1 ug/L) olduğu saptanmıştır.

Tüm olguların %66.2'si (n=353) ölmüştür. Ölen olguların %92.9'unda (328) Gram negatif bakteri üremesi, %6.8'inde (n=24) Gram pozitif bakteri üremesi, %0.3'ünde (n=1) ise mantar üremesi olmuştur. GSBL (+) olguların %66.7'si (n=54), karbapenamaz (+) olan olguların %64.1'i (n=182), kolistin direnci pozitif olan olguların %68.8'i (n=8) ve MRSA (+) olguların %62.5'i (n=15) ölmüştür. Hastanede yatış süresi ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde ölen hastaların hastanede ortalama yatış süresinin (40.0±31.1 gün) taburcu olan hastalara (70.1±47.7 gün) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu tespit edildi (p<0.0001).

Hastanın tanı alma süresi ile mortalite arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı ($r=0.152$, $p<0.0001$).

Hastalara VİP tanısı konulduğu andaki CRP, PCT, WBC, NLO, PLO ve platelet değerlerinin hastaların mortalite ile ilişkisini değerlendirmek için, ROC analizi yapılarak eğri altında kalan alan (AUC) değerleri hesaplandı [CRP (AUC:0.588 $p=0,001$), PCT (AUC:0.658 $p<0.0001$), WBC (AUC:0.496 $p=0.868$), NLO (AUC:0.598 $p<0.0001$) PLO (AUC:0.478 $p=0.417$) ve platelet (AUC:0.356 $p<0.0001$)]. CRP, PCT NLO ve trombositopeninin mortaliteyi öngörmeye etkili olduğu saptanmıştır.

Olguların, mortalite ile komorbidite arasındaki ilişkileri Tablo 12’de, risk faktörleri ile olan ilişkileri Tablo 13’te sunulmuştur.

Tablo 12. VİP’li olgulara ait komorbidite durumları ve prognoz arasındaki ilişki.

Komorbidite	Prognoz		p*
	Eksitus [n(%)] n=353	Taburcu [n(%)] n=180	
Hipertansiyon	93(66.9)	46(33.1)	0.844
SVH	132(60.6)	86(39.4)	0.021
Böbrek yetmezliği	51(70.8)	21(29.2)	0.374
KAH	126(76.8)	38(23.2)	0.001
Romatizmal hast.	2(33.3)	4(66.7)	0.087
ARDS	15(55.6)	12(44.4)	0.229
Solunum yetmezliği	118(67.8)	56(32.2)	0.590
Malignite	52(91.2)	5(8.8)	0.000
DM	54(65.1)	29(34.9)	0.806
Astım/KOAH	32(62.7)	19(37.3)	0.580
Karaciğer yetmezliği	3(75.0)	1(25.0)	0.710
Travma**	30(45.5)	36(54.5)	0.000
Kalp yetmezliği	56(73.7)	20(26.3)	0.138
GİS kanama	8(80.0)	2(20.0)	0.353
İleus	2(100)	0(0)	0.312

*Grupların karşılaştırılmasında kıkare (χ^2) testi kullanılmıştır.
**Trafik kazası, düşme
SVH: Serebrovasküler hastalıklar, KAH: Koroner arter hastalığı, ARDS: Akut respiratuvar distres sendromu, DM: Diyabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
 $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 13. VIP’li olgulara ait risk faktörleri ve prognoz arasındaki ilişki.

Risk Faktörleri	Prognoz		p*
	Eksitus [n(%)] n=353	Taburcu [n(%)] n=180	
Ameliyat direni	26(70.3)	11(29.7)	0.590
Bilinç kapallığı	234(69.4)	103(30.6)	0.040
Bronkoskopi	7(87.5)	1(12.5)	0.200
Dekübit	4(100)	0(0)	0.152
Endotrakeal entübasyon	307(66.6)	154(33.4)	0.652
Trakeostomi	85(56.3)	66(43.7)	0.002
Enteral beslenme	272(65.7)	142(34.3)	0.630
Travma	10(62.5)	6(37.5)	0.749
Göğüs tüpü	10(90.9)	1(9.1)	0.080
Peptik ülser profilaksisi	289(68.8)	131(31.2)	0.015
Hemodiyaliz	25(89.3)	3(10.7)	0.008
İmmüsupresyon	86(78.2)	24(21.8)	0.003
Kardiyopulmoner resusitasyon	118(85.5)	20(14.5)	0.000
Kolostomi	6(60.0)	4(40.0)	0.674
Nazogastrik tüp	102(64.2)	57(35.8)	0.508
Parasentez	1(25.0)	3(75.0)	0.080
PEG	24(64.9)	13(35.1)	0.856
Periferik arteryel kateter	201(713.)	81(28.7)	0.009
Periferik venöz kateter	244(64.0)	137(36.0)	0.091
SVK	309(67.9)	146(32.1)	0.047
TPN	232(67.1)	114(32.9)	0.585
Solunum yetmezliği	284(65.1)	152(34.9)	0.259
Kan transfüzyonu	237(68.5)	109(31.5)	0.132
Üriner kateter	307(66.6)	154(33.4)	0.652

* Grupların karşılaştırılmasında kıkare (χ^2) testi kullanılmıştır. PEG: Perkütan endoskopik gastrotomi, SVK: Santral venöz kateter, TPN: Total parenteral nütrisyon
p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Ventilatör ilişkili pnömonili olguların prognozunu etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Prognoz ile ilişkili faktörler SVH, KAH, malignite, bilinç kapallığı, H₂ reseptör blokeri kullanma, hemodiyalize girme, immüsupresyon varlığı, kardiyopulmoner resusitasyon ve santral venöz kateter varlığı olarak bulundu. VIP’li olguların mortalitesini etkileyen faktörler Tablo 14’te sunulmuştur.

Tablo 14. Olguların cinsiyet ve komorbidite dağılımı.

Faktörler				95% GA. for EXP(B)	
	B	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
SVH	0.182	0.377	1.200	0.801	1.798
KAH	0.974	0.000	0.377	0.240	0.593
Malignite	1.897	0.000	0.150	0.056	0.401
Bilinç kapahlığı	0.039	0.865	0.962	0.616	1.502
Peptik ülser profilaksisi	0.280	0.242	0.755	0.472	1.209
Hemodiyaliz	1.373	0.031	0.253	0.073	0.882
İmmüsupresyon	0.510	0.183	1.665	0.786	3.529
Kardiyopulmoner resusitasyon	1.684	0.000	0.186	0.089	0.386
Santral venöz kateter varlığı	0.471	0.098	0.624	0.357	1.092

SVH: Serebrovasküler hastalıklar, KAH: Koroner arter hastalığı

5. TARTIŞMA

Ventilatör ilişkili pnömoni entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömoni tablosu olup VİP yoğun bakım hastalarında görülen en sık enfeksiyon türüdür. Ülkemizde ve tüm dünyada önemli bir sorun olarak devam etmekte olan VİP önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ventilator ilişkili pnömoni ile ilişkili patojenler; konak faktörü, komorbidite, hastane ve hatta aynı hastanede farklı servislerde değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle olası etkenler ve direnç durumu sürveyans çalışmaları ile kayıt altına alınmalıdır. Böylece ampirik tedavi ile mortalite ve morbiditenin önüne geçilebilir (131-135).

Ventilatör ilişkili pnömoni ile ilgili literatürde çokça çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda cinsiyet dağılımı incelendiğinde hastaların daha çok erkek cinsiyette olduğu gözlenmiştir. Kumari ve ark. tarafından yapılan çalışmada VİP'li olguların %87'sinin (n=117) erkek, %13'ünün (n=17) kadın cinsiyette olduğu saptanmıştır (136). Öcal ve ark. tarafından VİP gelişen hastalarda yapılan başka bir çalışmada da hastaların %56.4'ünün (n=70) erkek cinsiyette olduğu gözlenmiştir (137). Hindistan'da üçüncü basamak yoğun bakımda yapılan ve 95 VİP olgusunun dahil edildiği başka bir çalışmada da erkek cinsiyetin %68 (n=65) olduğu tespit edilmiştir (138). Çalışmamızda da olguların yarısından çoğunun literatür ile benzer şekilde erkek cinsiyette olduğu saptanmıştır.

Palabıyık ve ark. tarafından yapılan çalışmada VİP gelişen hastaların yaş ortalamaları 70.3 ± 18.2 yıl (min-maks:18-87 yıl) olarak saptanırken başka bir çalışmada 66.3 ± 15.7 yıl olarak bulunmuştur (139,140). İspanya'da yapılan başka bir çalışmada ise bu değer 58.3 ± 18.31 yıl tespit edilmiştir. Bu çalışmada literatür ile benzer şekilde yaş ortalaması 63.8 ± 20.4 yıl (min-maks:18-101 yıl) bulunmuştur. Bu durum yaşlanma ile immünitede zayıflama ve komorbid hastalıkların artışı ile ilişkilendirildi.

Karakuzu ve ark. tarafından VİP'li hastaların komorbiditelerinin değerlendirildiği bir çalışmada en sık HT (%63.3) gözlenmiş ve DM (%16.1), nörolojik hastalıklar (%16.7), malignensi (%14.3), KOAH (%12.5), KAH (%10.1), KBY (%9.5), KKY (%6.5) ise diğer önemli komorbiditeler olarak bulunmuştur (141). De Miguel-Diez ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada; VİP nedeni ile takip edilen hastalarda en sık gözlenen komorbid durumlar sırası ile SVH (%21.1), KKY (%13.7), KOAH (%12.1) ve DM (%10.6) olarak bulunmuştur (142). Pova ve ark.'nın yaptığı

çalışmada ise en sık görülen komorbiditeler, KOAH (%24.3); DM (%10.8), immünyüpresyon (%10.8), KKY (%8.1), KBY (%13.5) olarak saptanmıştır (143). Bu çalışmada ise ilk sırada SVH yer alırken bunu sırası ile solunum yetmezliği, KAH, HT ve DM izlemiştir.

Öcal ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 124 VİP'li olgunun risk faktörleri değerlendirilmiştir. %74.2'sinde endotrakeal tüp, %25.8'inde trakeostomi kanülü, %42.4'ünde kan transfüzyonu, %50.0'ında steroid kullanımı, %10.5'inde kardiyopulmoner resusitasyon (KPR) uygulaması, %76.6'sındanazogastrik sonda, %10.5'inde PEG ve %12.9'unda total parenteral nütrisyon (TPN) ile beslenmenin olduğu ayrıca tüm olgulara proton pompa inhibitörü uygulandığı tespit edilmiştir (137). Kundakçı ve arkadaşlarının VİP'li hastalarda risk faktörlerini değerlendirdiği başka bir çalışmada ise olguların %58'inde trakeostomi olduğu ve %29'unda ise reentübasyon olduğu saptanmıştır (140). Başka bir çalışmada ise hastaların %3.2'sinde torasentez, %11.0'ında plevral drenaj tüpü, %15.1'inde bronkoskopi, %27.8'inde kan transfüzyonu, %11.6'sında diyaliz, %6.6'sında peptik ülser profilaksisi, %46.5'inde trakeostomi ve %75.8'inde cerrahi operasyon yapıldığı saptanmıştır (142). Bu çalışmada da literatüre benzer olarak endotrakeal entübasyon %86.5, SVK kullanımı (%85.4), peptik ülser profilaksisi %78.8, TPN ile beslenme %64.9, kan transfüzyonu %64.9 ve KPR %25.9 risk faktörleri olarak tespit edildi.

Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı 2017 raporunda Türkiye genelinde yoğun bakımlara göre VİP gelişme sayıları incelendiğinde Anestezi YBÜ (n=3780) ilk sırada yer alırken, bunu sırası ile Dahili YBÜ (n=797), Nöroloji YBÜ (n=543), Kalp damar cerrahisi YBÜ (n=460), Beyin Cerrahi YBÜ (n=352), Genel Cerrahi YBÜ (n=:352), Göğüs Hastalıkları YBÜ (n=288) ve Koroner YBÜ (n=169) izlemektedir (3). Hastanemizde gelişen VİP olguları ülkemizdeki total VİP dağılımına benzer şekilde en sık Anestezi YBÜ'de (n=348) saptanmış ve ikinci sırada Nöroloji YBÜ (n=72) bunu takip etmiştir.

Ventilatör ilişkili pnömonilerin %60'ında etken, Gram negatif basillerdir. Bununla birlikte %20-40 olguda etken, büyük çoğunluğu metisiline dirençli olmak üzere *S. aureus* olarak saptanmaktadır (4). Zubair ve ark.'nın çalışmasında; VİP gelişen olguların %46'sında *A. baumannii*, %37'sinde *P. aeruginosa*, %28'inde *S. aureus*, %18'inde *E. coli* ve %9'unda *Klebsiella spp.* saptanmıştır ve etkenlerin %66.6'sı çok ilaca dirençli bulunmuştur (144). Hindistan'da VİP'li olguların değerlendirildiği başka bir çalışmada etkenlerin %58.0'ında *A. baumannii*, %13.7'sinde *Pseudomonas spp.*,

%18.4'ünde *Enterobacteriaceae*, %4.6'sında *S. aureus* tespit edilmiştir (136). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada VİP etkenleri değerlendirilmiş ve *A. baumannii* %61.4, *Pseudomonas spp.* %17.0, *K. pneumoniae* %5.8, *E.coli* %2.1, *S. aureus* %4.3, *S. maltophilia* %1.8 olarak saptanmıştır (145). Inchai ve ark.'nın yaptığı 621 VİP olgusunun değerlendirildiği çalışmada; en sık izole edilen etken *A. baumannii* (%54.3) olup, bunu *P. aeruginosa* (%35.2), MRSA (%15.1) ve *K. pneumoniae* (%10.8) izlemiştir (146). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık Gram negatif etkenler ve bunların içerisinde özellikle *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *E. coli* (%7.5) saptanmıştır. Gram pozitif etkenler daha az sıklıkta saptanmakla birlikte bu grup içerisinde de en sık *S.aureus* tespit edilmiştir.

Çalışmamızda olguların hastanede ortalama yatış süresinin 50.4±40.3 gün (min-maks:7-218 gün) ve yatış sonrası ortalama tanı alma süresinin 21.9±21.1gün (min-maks:3-145 gün) olduğu saptanmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde VİP'li hastaların yatış sürelerinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir; Póvoa ve ark. ortalama 27 gün, Palabıyık ve ark. 76.2±73.3 gün (min-maks:16-327 gün), Kundakçı ve ark. 49.5±40.8 gün, Mathai ve ark. ise 21 gün (min-maks:14-33 gün), Kumari ve ark. medyan 131.5 gün (min-maks:4-259 gün) olarak saptanmıştır (136,138-140,143). Çalışmamızdaki hastaların yatış süresinin literatürdeki diğer çalışmalara göre daha kısa olması bu çalışmadaki yüksek mortalite oranı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında mortalite hızı %30-70 arasında değişmekle birlikte, bu olguların pek çoğu altta yatan hastalıklara bağlı olarak ölmektedir (33). Kumari ve ark. tarafından yapılan çalışmada VİP'li olguların mortalitesi %46 olarak tespit edilmiştir. Öcal ve ark. bu oranı %41.1, de Miguel-Díez ve ark %31.9, Bhadade ve ark. %36, Póvoa ve ark. %40.5, Mathai ve ark. %68.4 ve Song ve ark. % 55.1 olarak bulmuştur (137,138,142,143,147,148). Çalışmamızda mortalite oranı % 66.2 olarak birçok çalışmadan daha yüksek bulunmuştur. Bu durum hastaların komorbiditeleri ve etken mikroorganizmaların çok ilaca dirençli olması ile ilişkilendirilmiştir.

Mirsaeidi ve ark. tarafından yapılan ve 178 VİP'li olgunun değerlendirildiği bir çalışmada risk faktörleri ve komorbidite ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. İmmüsupresyon, kronik karaciğer hastalığı ve KBY olan olgularda mortalite olmayanlara göre anlamlı derecede arttığı gözlenirken (sırası ile p değerleri; 0.013, 0.032, <0.001), DM, KKY, SVH ve KOAH için istatistiki olarak anlamlı bir ilişki tespit

edilmemiştir (sırasıyla p değerleri; 0.067, 0.218, 0.294, 0.60) (149). Başka bir çalışmada da VİP'li olgularda böbrek yetmezliği olanlarda mortalite gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0.01) (150). Blot ve ark. tarafından yapılan çalışmada; VİP'li olgularda DM'nin olmasının mortaliteyi 2.23 kat arttırdığı bulunmuştur (OR %95 GA; 1.15–4.31 p= 0.017) (151). Inchai ve ark. (146) tarafından yapılan ve 621 VİP olgusunun dahil edildiği çalışmada, hastaların %44.4'ü ölmüştür. Bu çalışmada komorbidite ve mortalite karşılaştırıldığında renal hastalıklar, immüsupresif durumlar, maligniteler, hematolojik ve hepatik hastalıklar ölen olgularda istatistiksel olarak daha yüksek olarak bulunurken (sırasıyla p değerleri; 0.016, 0.001, <0.001, 0.003, 0.031); SVH, kardiyovasküler hastalıklar, DM ve KOAH olan olgularla mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Mortaliteyi etkileyen risk faktörleri için yapılan çok değişkenli regresyon analizinde; malignitenin mortaliteyi 1.6 kat (OR=1.60; %95 GA, 1.02–2.42; p=0.040), septik şokun 2.5 kat (OR=2.51; %95 GA, 1.60–4.00; p=<0.001) arttırdığı gösterilmiştir. Buna karşın immüsupresyon (OR=1.28; %95 GA,0.80–2.04; p=0.292), renal hastalıklar (OR=1.08; %95 GA,0.77–1.52; p=0.653), hematolojik hastalıklar (OR=0.90; 95 GA, 0.50–1.64; p=0.678) ve hepatik hastalıkların (OR=0.88; %95 GA, 0.48–1.61; p=0.689) mortaliteyi arttırmakla birlikte, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda SVH, KAH, malignite, bilincin kapalılığı, peptik ülser profilaksisi, hemodiyalize girme, immüsupresyon varlığı, KPR ve santral venöz kateter varlığının mortaliteyi arttırdığı bulunmuştur (sırasıyla OR; 1.20, 0.38, 0.15, 0.96, 0.76, 0.25, 1.67, 0.19, 0.62).

Şengül ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; hastaların %70'i mortalite ile sonuçlanmış ve laboratuvar bulgularının analizinde trombosit sayısı mortalite gelişen hastalarda daha düşük izlenmiştir (p=0.02). CRP düzeyleri mortalite gelişen grupta daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (p=0.58) (150). Başka bir çalışmada tanı anındaki lökosit sayısı ve mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmazken (p=0.095), PLT sayısının ölen hastalarda (168000±132000) yaşayan hastalara (292000±168000) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0.001) (149). Çalışmamızda ise; VİP tanısı konulduğu andaki CRP, PCT, NLO ve platelet düşüklüğünün hastaların mortalitesini öngörmeye etkili olduğu bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma KSÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde VİP ile takip edilen hastalara ait etkenler, mikroorganizmaların direnç durumları, risk faktörleri, eşlik eden hastalıklar, hastanede yatış süreleri, önemli laboratuvar değerleri, prognoz ve prognozu etkileyen nedenleri ortaya koymuştur.

- Hastaların çoğunluğunu erkek hastalar ve ileri yaştaki hastalar oluşturmuştur.
- Hastalarda en sık tespit edilen VİP etkenleri sırası ile *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* olup, ampirik tedavide dikkate alınmalıdır.
- Olguların hastanede yatış süreleri 50.4±40.3 gün, yatış sonrası tanı konulması için geçen süre 21.9±21.1 gün olarak saptanmıştır.
- Ölen hastaların hastanede ortalama yatış süresinin, taburcu olan hastalara göre istatistiksel olarak daha kısa olduğu tespit edilmiştir (p<0.0001).
- Hastaların ilk VİP tanısı aldığındaki CRP, PCT ve NLO değerleri ve trombositopeni varlığının mortaliteyi öngörmeye etkili olduğu tespit edilmiştir.
- Ventilatör ilişkili pnömoni tanısıyla takip edilen hastalarda komorbid durumlardan SVH, KAH, malignite ve travmanın mortaliteyi arttırdığı bulunmuştur.
- Risk faktörlerinden; bilinç kapalılığı, trakeostomi, peptik ülser profilaksisi, hemodiyaliz, immüsupresyon, KPR, periferik arteriyel kateter ve santral venöz kateter varlığının mortaliteyi istatistiksel anlamlı derecede arttırdığı bulunmuştur.
- Prognozunu etkileyen risk faktörleri ve eşlik eden hastalıklardan; serebrovasküler hastalıkların 1.20, koroner arter hastalığının 0.38, malignitenin 0.15, bilinç kapalılığının 0.96, peptik ülser profilaksisinin 0.76, hemodiyalize girmenin 0.25, immüsupresyon varlığının 1.67, KPR'nin 0.19 ve SVK varlığının 0.62 kat mortaliteyi artırdığı ve KAH, malignite, hemodiyalize girme ve KPR'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır.

Sonuç olarak; VİP, sıklıkla çok ilaca dirençli Gram negatif bakterilere bağlı gelişen, sağlık harcamalarında artışa yol açan ve yüksek mortalite ile seyreden bir hastalıktır. Ampirik antibiyotik tedavisi, lokal sürveyans verilerine göre erkenden

başlanmalıdır. Böylece hastaların morbidite ve mortalitesi azalarak hastanede yatış süresi kısılacaktır. Bu durum işgücü kaybı ve hasta maliyetlerini düşürerek ülke ekonomisine katkı sağlayacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med* 2015; 41: 34-48.
2. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Özet Raporu 2017, Temmuz 2018, 1-26
4. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Türk Toraks Dergisi*, 2018;1-19.
5. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016 Sep 1; 63(5): e61-e111.
6. Lewis SC, Li L, Murphy MV, Klompas M; et al. CDC Prevention Epicenters. Risk factors for ventilator-associated events: a case-control multivariable analysis. *Crit Care Med* 2014; 42: 1839-48.
7. Koulanti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:1999-2006.
8. Bonten MJM, Gaillard CA, Ramsay G. The pathogenesis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. In: Vincent JL (Ed). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*; Berlin: Springer Verlag: 1995;711.
9. Meyancı G, Öz H, Torun MM. Mekanik ventilasyon uygulaması sırasında gelişen pnömoniler. *Cerrahpaşa J Med* 1999;30:214-20.
10. Savas L, Onlen Y, Duran N, Savas N. Causes of nosocomial pneumonia and evaluation of risk factors in a university hospital in Turkey. *Saudi Med J* 2007; 28: 114-2.
11. Pawar M, Mehta Y, Khurana P, Chaudhary A, Kulkarni V, Trehan N. Ventilator-associated pneumonia: Incidence, risk factors, outcome, and microbiology. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 22-8.

12. Silvestri L, van Saene HK, de la Cal MA, Gullo A. Adult hospital and ventilator-associated pneumonia guidelines: eminence- rather than evidence-based. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jan 1;173(1):131-3.
13. Rodríguez A, Póvoa P, Nseir S, Salluh J, Curcio D, Martín-Loeches I and on behalf of The TAVeM group investigators. Incidence and diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit: an international online survey. *Critical Care* 2014; 18: R32.
14. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı Ulusal sağlık hizmeti ilişkili Enfeksiyonları Surveyans Ağı etken dağılımı ve antibiyotik direnç raporu 2017, Temmuz 2018, sayfa 1-12
15. Candevir A, Kurtaran B, Kibar F, Karakoc, E, Aksu, HSZ, Taşova, Y. Invasive device-associated nosocomial infections of a teaching hospital in Turkey; four years' experience. *Turk J Med Sci* 2011;41:137-47.
16. Yalçın A, Şen E, Erol S, Çiledağ A, Gülbay B, Önen Z, ve ark. Solunum yoğun bakım ünitemizdeki enfeksiyon etkenleri ve direnç sorunu. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2013;5:17-24.
17. Ok G, Hörü G, Tok D, Erbüyün K. Celal Bayar Üniversitesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Hastane İnfeksiyonlarının Sürveyansı. *Yoğun Bakım Dergisi* 2007;7:452-7.
18. Lynch JP 3rd. Hospital acquired pneumonia: Risk factors, microbiology and treatment. *Chest* 2001; 119:373S-84S.
19. Avcı M, Özgenç O, Coşkuner A, Bozca B, Kıdak L, Mermut G ve ark.. Hospital-acquired pneumonia in nonintensive care unit wards. *Turk J Med Sci* 2010;40:357-363.
20. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J of Infect Cont* 2012; 40: 396-407.
21. Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, Leblebicioglu H, Memish ZA, Al-Mousa HH, et al. International Nosocomial Infection Control Consortiu (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. *Am J Infect Control* 2014;42:942-56.

22. Leblebicioglu H, Erben N, Rosenthal VD, Atasay B, Erbay A, Unal S, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) national report on device-associated infection rates in 19 cities of Turkey, data summary for 2003-2012. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014;13:51.
23. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Anttila A, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device associated module. *Am J Infect Control* 2013;41:286-300.
24. Koulanti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:1999-2006.
25. Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, Verzier NR, Meehan TP, Pandolfi MM, et al. National trends in patient safety for four common conditions, 2005-2011. *N Engl J Med* 2014;370:341-51.
26. Koulanti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:1999-2006.
27. Esen S, Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004;36:144-8.
28. Tađrikulu H, Memiř D, İnal MT, Turan N. yoğun bakım hastalarında ventilator ilişkili pnömoni insidansının araştırılması. *J Turk Soc Intens Care* 2016;14:28-38.
29. Sevinç C, Şahbaz C, Uysal Ü, Kılınç O, Ellidokuz H, İtil O. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılımı ve prognoza etkili faktörler. *Tuberkuloz Toraks* 2007;55:153-9.
30. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013;13:665-71.
31. Ağırbaş İ. Hastane İnfeksiyonları maliyet analizi. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri 2013. <http://acikarsiv.ankara.edu.tr/browse/24778>
32. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi*, 2009;10(Ek 6):1-24.

33. American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America Guidelines for the management of adults with hospital acquired, ventilator associated, and health care associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
34. File MT, Barlett JG, Bond S. Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-microbiology-and-diagnosis-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults>. 2017.
35. Shorr AF, Chan CM, Zilberberg MD. Diagnostics and epidemiology in ventilator-associated pneumonia. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2011; 5: 121-30.
36. Scheld WM. Developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172 Suppl: 42-53.
37. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 2005;50:739-41.
38. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1647-55.
39. Silvestri L, van Saene HK, de la Cal MA, Gullo A. Adult hospital and ventilator-associated pneumonia guidelines: eminence- rather than evidence-based. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jan 1;173(1):131-3.
40. Gerald A. Denys, Ryan F. Relich. Antibiotic Resistance in Nosocomial Respiratory Infections. *Clin Lab Med* 2014; 34: 257-70.
41. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002;20:1483-9.
42. Rello J, Quintana E, Ausina V, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991;100:439-44.

43. Dodek P, Keenan S, Cook D, Fowler R, Cook D, Heyland D. Evidence-based clinical practice guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 2004;141:305-13.
44. Öncül O. Ventilatörle ilişkili pnömonilerin tedavisi. *Türk Yoğun Bakım Dergisi* 2007; (Özel sayı): 49-53
45. Torres A, Ewig S. Nosocomial and Ventilator-Associated Pneumonia; *European Respiratory Monograph*; Number 53, September 2011.
46. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator associated pneumonia. *Chest* 1992;101:458-63.
47. Carraro E, Cook C, Evans D, Stawicki S, Postoev A, Olcese V, Stawicki S, Postoev A, Olcese V, et al. Lack of added predictive value of portable chest radiography in diagnosing ventilator associated pulmonary infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2014;15:739-44.
48. Craven DE, Hjalmarson KI. Ventilator associated tracheobronchitis and pneumonia: thinking outside of the box. *Clin Infect Dis* 2010;51:S59-66.
49. Zagli G, Cozzolino M, Terreni A, Biagioli T, Caldini AL, Peris A. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a pilot, exploratory analysis of a new score based on procalcitonin and chest echography. *Chest* 2014;146:1578-85.
50. Mongodi S, Via G, Girard M, Misset B, Braschi A, Mojoli F, et al. Lung ultrasound for early diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Chest* 2016;149:969-80.
51. Wang G, Ji X, Xu Y, Xiang X. Lung ultrasound: a promising tool to monitor ventilator associated pneumonia in critically ill patients. *Crit Care* 2016;20:320.
52. Fabregas, N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Ann Intern Med* 2007; 147: 803-5.
53. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi, Solunum Sistemi Örnekleri, Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Yayınları No: 10, Aralık 2015, Ankara ISBN: 978-605-84108-5-5, Çağhan Ofset Matbaacılık Ltd Şti.

54. Institute for health care improvement. Implement the ventilator bundle. Available at [http://www.ihc.org/resources/Pages/Tools/Ventilator Bundle Checklist.aspx](http://www.ihc.org/resources/Pages/Tools/Ventilator_Bundle_Checklist.aspx). Erişim tarihi:10.11.2018
55. Ventilator-Associated Event Protocol CDC, 2014 https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/10-VAE_FINAL.pdf. Erişim tarihi: 9.10.2018
56. Agbaht K, Diaz E, Munoz E, Lisboa T, Gomez F, Depuydt PO, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: a study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007;35:2064-70.
57. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;30:CD006482.
58. Waters B, Muscedere J. A 2015 update on ventilator-associated pneumonia: new insights on its prevention, diagnosis, and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2015;17:496.
59. Tasbakan MS, Gurgun A, Basoglu OK, Ekren PK, Pullukcu H, Bacakoglu F. Comparison of bronchoalveolar lavage and mini-bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pneumonia in immunocompromised patients. *Respiration* 2011;81:229-35.
60. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117: 198S-202S.
61. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009; 35: 9-29.
62. Hellyer TP, Morris AC, McAuley DF, Walsh TS, Anderson NH, Singh S, et al. Diagnostic accuracy of pulmonary host inflammatory mediators in the exclusion of ventilator associated pneumonia. *Thorax* 2015;70:41-7.
63. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:451-8.
64. Grover V, Pantelidis P, Soni N, Takata M, Shah PL, Wells AU, et al. A biomarker panel (Bioscore) incorporating monocytic surface and soluble TREM-1 has high discriminative value for ventilator associated pneumonia: a prospective observational study. *PLoS One* 2014;9:e109686.

65. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:48-53.
66. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008;31:356-62.
67. Fagon JY. Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2011; 15: 130-132
68. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediator. *Eur Respir J* 2007; 30: 556-73.
69. Scherer MA, Neumaier M. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res* 2001; 393:287-293
70. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009;34:1364-75.
71. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin based guidelines vs Standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 1059-66.
72. Kristoffersen K, Sogaard O, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission: a randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 481-7.
73. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 38
74. Zielinska-Borkowska U, Skirecki T, Zlotorowicz M, Czarnocka B. Procalcitonin in early onset ventilator-associated pneumonia. *Journal of Hospital Infection* 2012; 81: 92-7.
75. Bloos F, Marshall JC, Dellinger RP, Vincent JL, Gutierrez G, Rivers E, et al. Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study. *Crit Care* 2011; 15: R88.

76. Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P, Rasidakis A, Bakakos P. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2010; 35: 805-11.
77. Nazik H, Nazik S, Çoban FG. Nötrofil Lenfosit ve Platelet Lenfosit Oranlarının Aktif Behçet Hastalarındaki Önemi. *Bozok Tıp Dergisi*, 33.
78. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009; 35: 9-29.
79. Oudhuis GJ, Beuving J, Bergmans D, Stobberingh EE, ten Velde G, Linssen CF, et al. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid is not predictive for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1265-70.
80. Hellyer TP, Morris AC, McAuley DF, Walsh TS, Anderson NH, Singh S, et al. Diagnostic accuracy of pulmonary host inflammatory mediators in the exclusion of ventilator associated pneumonia. *Thorax* 2015;70:41-7.
81. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Rspir Dis* 1991; 143: 1121-9.
82. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care* 2008; 12: R56.
83. Oliveira J, Zagalo C, Cavaco-Silva P. Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Rev Port Pneumol* 2014; 20: 152-61.
84. Steven M, Jonathan D. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 637-57.
85. Jun S, Chen HL, Zhu J. Diagnostic Accuracy of Clinical Pulmonary Infection Score for Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-analysis. *Respir Care* 2011; 56: 1087-94.
86. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator associated pneumonia: The clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis* 2010;51:S131-S5
87. Klompas M, Platt R. Ventilator-associated pneumonia: the wrong quality measure for benchmarking. *Ann Intern Med* 2007; 147: 803-5.

88. Guillaumet CV, Vazquez R, Noe J, Micek ST, Kollef MH. A cohort study of bacteremic pneumonia: The importance of antibiotic resistance and appropriate initial therapy? *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e4708.
89. Ewan V, Hellyer T, Newton J, Simpson J. New horizons in hospital acquired pneumonia in older people. *Age Ageing* 2017;46:352-58.
90. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56:272-82.
91. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56:236-44.
92. Lal A, Jaoude P, El-Solh AA. Prolonged versus Intermittent Infusion of β -Lactams for the Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis. *Infect Chemother* 2016;48:81-90.
93. Frippiat F, Musuamba FT, Seidel L, Albert A, Denooz R, Charlier C, et al. Modelled target attainment after meropenem infusion in patients with severe nosocomial pneumonia: the PROMESSE study. *J. Antimicrob Chemother* 2015;70:207-16.
94. Shiu JR, Wang E, Tejani AM, Wasdell M. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. In: Tejani AM, editors. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2013. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858>. CD008481. pub2. Aralık 2016.
95. Lal A, Jaoude P, El-Solh AA. Prolonged versus Intermittent Infusion of β -Lactams for the Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis. *Infect Chemother* 2016;48:81-90.
96. Chu H, Zhao L, Wang M, Liu Y, Gui T, Zhang J. Sulbactam-based therapy for *Acinetobacter baumannii* infection: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian J Infect Dis* 2013;17:389-94.
97. Ko WC, Lee HC, Chiang SR, Yan JJ, Wu JJ, Lu CL, et al. In vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:393-5.

98. Lee YT, Tsao SM, Hsueh PR. Clinical outcomes of tigecycline alone or in combination with other antimicrobial agents for the treatment of patients with healthcare-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:1211-20.
99. Tasbakan MS, Pullukcu H, Sipahi OR, Tasbakan MI, Aydemir S, Bacakoglu F. Is Tigecycline a good choice in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia? *J Chemother* 2011;23:345-9.
100. Taşbakan MS, Pullukcu H, Ekren PK, Oz AT, Midilli M, Aydemir S, et al. Colistin use in ventilator-associated pneumonia due to panresistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Mikrobiyol Bul* 2009;43:61-70.
101. Kolaylı F, Semiz C, Vahaboglu H. In-vitro activity of oxyminocephalosporins with and without sulbactam against Class A Extended-spectrum β -lactamase producing *E.coli*. *J Microbiol Infect Dis* 2011;1:87-92.
102. Karaikos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1351-70
103. Fernandes P, Martens E. Antibiotics in late clinical development. *Biochemical Pharmacology* 133 (2017) 152–163
104. Oliva A, Gizzi F, Mascellino MT, Cipolla A, D'Abramo A, D'Agostino C, et al. Bactericidal and synergistic activity of double-carbapenem regimen for infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:147-53.
105. Oliva A, Scorzolini L, Castaldi D, Gizzi F, De Angelis M, Storto M, et al. Double-carbapenem regimen, alone or in combination with colistin, in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp). *J Infect* 2017;74:103-6.
106. Cprek JB, Gallagher JC. Ertapenem-containing double-carbapenem therapy for treatment of infections caused by carbapenem resistant *klebsiella pneumoniae* antimicrob. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60:669-73.
107. Zampieri FG, Nassar Jr AP, Gusmao-Flores D, Taniguchi LU, Torres A, Ranzani OT. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015;19:150.

108. Yang JW, Fan LC, Lu HW, Miao XY, Mao B, Xu JF. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin Respir J* 2016;10:731-9.
109. Kollef MH. Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 2001;29:1473-5.
110. Joung MK, Lee JA, Moon SY, Cheong HS, Joo EJ, Ha YE, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care* 2011;15:R79.
111. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. Deescalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40:32-40.
112. Raman K, Nailor MD, Nicolau DP, Aslanzadeh J, Nadeau M, Kuti JL. Early antibiotic discontinuation in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative bronchoscopy cultures. *Crit Care Med* 2013;41:1656-63.
113. Capellier G, Mockly H, Charpentier C, Annane D, Blasco G, Desmettre T, et al. Early onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. *PLoS One* 2012;7:e41290.
114. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-98.
115. Dalhoff K, Ewig S; Guideline Development Group, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer TT, et al. Adult patients with nosocomial pneumonia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:634-40.
116. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaiou DK. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013;144:1759-67.
117. Garnacho-Montero J, Corcia-Palomo Y, Amaya-Villar R, Martín-Villén L. How to treat VAP due to MDR pathogens in ICU patients. *BMC Infect Dis* 2014;14:135.

118. Montravers P, Harpan A, Guivarch E. Current and future considerations for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Adv Ther* 2016;33:151-66.
119. Luna CM, Sarquis S, Niederman MS, Sosa FA, Otaola M, Bailleau N, et al. Is a strategy based on routine endotracheal cultures the best way to prescribe antibiotics in ventilator-associated pneumonia? *Chest* 2013;144:63-71.
120. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:915-36.
121. Rutala WA, Weber DJ. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008. 2008; <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/disinfection-guidelines.pdf> Erişim tarihi: 08.09.2018
122. Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ, Chastre J, Craig WA, Fagon JY, et al. Guidelines for the management of adults with hospital acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
123. Michael Jan Shaw. Ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2005; 11:236-41.
124. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 519-27.
125. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. VAP Outcomes Scientific Advisory Group Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2115-21.
126. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu Özet Veri, 2012; Nisan 2013, 1-32
127. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu Özet Veri, 2013; Nisan 2014, 1-32

128. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu Özet Veri, 2014; Mayıs 2015, 1-32.
129. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu Özet Veri, 2015; Ağustos 2016, 1-43.
130. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu Özet Veri, 2016; Haziran 2017, 1-44.
131. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867 – 903.
132. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:250 – 256.
133. Bekaert M, Timsit J-F, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1133 – 1139.
134. Magret M, Amaya-Villar R, Garnacho J, Lisboa T, Díaz E, Dewaele J, et al. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients is associated with lower mortality: results from EU-VAP study. *J Trauma* 2010; 69:849 – 854.
135. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33:2184 – 21
136. Kumari M, Rastogi N, Malhotra R, Mathur P. Clinico-microbiological profile of healthcare associated pneumonia in critically ill patients at level-I trauma centre of India. *Journal of Laboratory Physicians* 2018; 10(4), 406.
137. Öcal N, Öcal R, Özer S, Taskin G, Dogan D, Yamanel HL. Ventilatör İlişkili Pnömonide Degistirilemeyen Risk Faktörleri ve Radyolojik Skorlamanın Prognostik Değeri/Prognostic Value of Unchangeable Risk Factors for and the Radiologic Scoring System in Ventilator-Associated Pneumonia. *Dahili ve Cerrahi Bilimler Yogun Bakim Dergisi* 2016;7(2), 44.

138. Mathai AS, Phillips A, Kaur P, Isaac R. Incidence and attributable costs of ventilator-associated pneumonia (VAP) in a tertiary-level intensive care unit(ICU) in northern India. *J Infect Public Health*. 2015 Mar-Apr;8(2):127-35.
139. Palabıyık O, Öğütlü A, Toptaş Y. Yoğun Bakım Ünitesinde Ventilator İlişkili Pnömoni ve Etken Mikroorganizmalar: İki Yıllık Retrospektif Analiz. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care/Türk Yogun Bakim Dernegi Dergisi* 2016; 14(3).
140. Kundakci A, Özkalayci Ö, Zeyneloglu P, Arslan H, Pirat A. Bir Cerrahi Yogun Bakim Ünitesinde Nozokomiyal Enfeksiyonların Risk Faktörleri/Risk Factors for Nosocomial Infections in a Surgical Intensive Care Unit. *Turk Yogun Bakim Dernegi Dergisi* 2014; 12(1), 25.
141. Karakuzu Z, Iscimen R, Akalin H, Kelebek Girgin N, Kahveci F, Sinirtas M. Prognostic Risk Factors in Ventilator-Associated Pneumonia. *Med Sci Monit*. 2018 Mar 5;24:1321-1328.
142. de Miguel-Díez J, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-Trujillo I, Méndez-Bailón M, Miguel-Yanes JM, et al. Decreasing incidence and mortality among hospitalized patients suffering a ventilator-associated pneumonia: Analysis of the Spanish national hospital discharge database from 2010 to 2014. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(30):e7625.
143. Póvoa P, Martin-Loeches I, Ramirez P, Bos LD, Esperatti M, Silvestre J, et al. Biomarkers kinetics in the assessment of ventilator-associated pneumonia response to antibiotics - results from the BioVAP study. *J Crit Care*. 2017 Oct;41:91-97.
144. Zubair S, Ali H, Zafar F, Raza SF, Ashraf I, Warind J, Tariq A et al. Ventilator-Associated Pneumonia. *The Professional Medical Journal* 2018; 25(09), 1356-1363.
145. Genç Y, Gürkan Y, Mumcuoğlu İ, Kanyılmaz D, Aksoy A, Aksu N. Yoğun bakım hastalarında hastane kaynaklı pnömoni olgularının değerlendirilmesi ve sık görülen bakteriyel etkenlerin antimikrobiyallere dirençlerinin araştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2016; 73(4), 355-364.
146. Inchai J, Pothirat C, Liwsrisakun C, Deesomchok A, Kositsakulchai W, Chalermpanchai N. Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and prognostic indicators of 30-day mortality. *Jpn J Infect Dis*. 2015;68(3):181-6.

147. Bhadade R, Harde M, deSouza R, More A, Bharmal R. Emerging trends of nosocomial pneumonia in intensive care unit of a tertiary care public teaching hospital in Western India. *Ann Afr Med.* 2017 Jul-Sep;16(3):107-113.
148. Song X, Chen Y, Li X. Differences in incidence and outcome of ventilator-associated pneumonia in surgical and medical ICUs in a tertiary hospital in China. *Clin Respir J.* 2014 Jul;8(3):262-8.
149. Mirsaedi M, Peyrani P, Ramirez JA; Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators. Predicting mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: The APACHE II score versus the new IBMP-10 score. *Clin Infect Dis.* 2009 Jul 1;49(1):72-7.
150. Şengül A, Şengül E, Barış SA, Hayırhoğlu N. Ventilatörle İlişkili Çok İlaça Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Pnömonisinde Mortalite İle İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Kocaeli Tıp Dergisi.* 2013; 2(1), 1-6.
151. Blot S, Koulenti D, Dimopoulos G, Martin C, Komnos A, Krueger WA, Spina G, Armaganidis A, Rello J; EU-VAP Study Investigators. Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients*. *Crit Care Med.* 2014 Mar;42(3):601-9.

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Ventilatör ilişkili pnömonilerde en sık izole edilen bakteriyel ajanlar.	6
Tablo 2. VİP gelişimine yol açan risk faktörleri.	8
Tablo 3. Klinik örneklerin alınma ve laboratuvara gönderilme koşulları.	10
Tablo 4. Alt solunum yolu örneklemelerinin kantitatif kültürleri için kabul edilen eşik değerler.	12
Tablo 5. Bronkoskopik ve non-bronkoskopik tanı yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri.	12
Tablo 6. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru.	16
Tablo 7. Hastanemiz, Üniversite hastaneleri ve Türkiye geneli YBÜ VİP hızları.	30
Tablo 8. Olguların cinsiyet ve komorbidite dağılımı.	31
Tablo 9. Olguların kliniklere göre dağılımı.	31
Tablo 10. Olgulara ait risk faktörleri ve cinsiyete göre dağılımı.	32
Tablo 11. Üreyen mikroorganizmalar ve direnç paterni.	33
Tablo 12. VİP’li olgulara ait komorbidite durumları ve prognoz arasındaki ilişki.	34
Tablo 13. VİP’li olgulara ait risk faktörleri ve prognoz arasındaki ilişki.	35
Tablo 14. Olguların cinsiyet ve komorbidite dağılımı.	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Prokalsitonin molekülünün yapısı14



EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ventilatör İlişkisi Pnömonili Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Altı Yıllık Veri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	270

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	KSU Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Aşağı Yerleşkesi 46000- K. MARAŞ
	TELEFON	(0344)3003424
	FAKS	(0344)3003409
	E-POSTA	tipkaek@ksu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI ADI SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Selçuk NAZIK			
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD			
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI ADI SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI ADI SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
	-Dosya kullanılarak yapılan arşiv taraması -Rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyaller ile yapılacak araştırma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Cem CİBANAM
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının vermediği her sayfaya imza atmalıdır.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLU	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
	OLGU RAPOR FORMU	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama						
	ŞİGORTA	<input type="checkbox"/>						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>						
	İLAN	<input type="checkbox"/>						
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>						
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>						
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>						
	DİĞER	<input checked="" type="checkbox"/>	Başvuru Dilekçesi, Başvuru Formu, Özgeçmişler, Arşiv İzin					
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 13	Tarih: 13.07.2018	Oturum: 2018/12				
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Kök Hücre, doku nakli, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmalar ve geleneksel tıp uygulamaları ve tıbbi ürünler ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç. Dr. Can ACIPAYAM						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilgili	Katılım *	İmza	
BASKAN Doç. Dr. Can ACIPAYAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Doç. Ahmet Çağrı AYKAN Başkan Yardımcısı Üye	Kardiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Seren KOCARSLAN Üye	Tıbbi Patoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Mete GÜLER Üye	Göz Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Gözen ÖKSÜZ Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül ERDOĞAN Üye	Halk Sağlığı	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Selma YAMAN Üye	Biyofizik	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Nadire ESER Üye	Farmakoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER Üye	Biyostatistik	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Yrd. Doç. Dr. Nacihan BİLAL Üye	Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Uzm. Ecz. Dilara Algül DOKUMACI Üye	Eczacı	Dilara Eczanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Öğt. Gör. Ahmet KARATUT Üye	Hukukçu	KSU Pazarlık MYO	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Sultan Mehmet YAMAN Üye	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Hacı Ömer DOKUMACI Üye	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
SERHİVARSA)								

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Can ACIPAYAM
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının vermediği her sayfaya imza atmalıdır.

VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ: ALTI YILLIK VERİ

Yazar Sümeyye Kışlak

Gönderim Tarihi: 18-Ara-2018 06:53PM (UTC+0400)

Gönderim Numarası: 1058756668

Dosya adı: Dr._S_meyye_k_lak_15.12.2018_5.docx (792.23K)

Kelime sayısı: 11413

Karakter sayısı: 89254

VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ: ALTI YILLIK VERİ

ORJİNALLİK RAPORU



TÜM KAYNAKLARI EŞLEŞTİR (SADECE SEÇİLİ OLAN KAYNAĞI YAZDIR)

%16

★ www.dcyogunbakim.org.tr

İnternet Kaynağı

Alıntıları çıkart üzerinde Eşleşmeleri çıkar < %1
Bibliyografyayı Çıkart üzerinde

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sümeyye KIŞLAK
Doğum Tarih ve Yeri : 23.07.1989 Kahramanmaraş
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Süleymanşah mah. 1006. Sokak no:5/3
Onikişubat/Kahramanmaraş
Telefon : 05415864679
E.Posta : drsumeyye@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi-Ankara
Görev Yerleri : Hakkari Devlet Hastanesi (1.10.2013-17.12.2013)
SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği (27.12.2013-10.11.2017)
Dernek Üyelikleri : Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji
Uzmanlık Derneği (EKMUD)
Türk Klinik Mikrobiyoloji Ve Enfeksiyon
Hastalıkları Derneği (KLİMİK)
Hastane Enfeksiyonları ve Kontrolü Derneği
(HİDER)
Yabancı Dil : İngilizce