

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ

VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ HASTALARINDA
TEDAVİ VE PROGNOZU DEĞERLENDİRMEDE
KOPEPTİN, CRP, PROKALSİTONİN VE SKORLAMA
SİSTEMLERİNİN DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge YAZAN

TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. Serap URAL

İZMİR

2016

T.C.
İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ

VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ HASTALARINDA
TEDAVİ VE PROGNOZU DEĞERLENDİRMEDE
KOPEPTİN, CRP, PROKALSİTONİN VE SKORLAMA
SİSTEMLERİNİN DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge YAZAN

TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. Serap URAL

Bu tez İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

İZMİR

2016



T.C.
Sağlık Bakanlığı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enf.Hast.ve Klinik Mikr. Kliniği
TEZ SINAV TUTANAĞI



I-UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı Soyadı : Dr. Özge YAZAN	Tarih 06 / 01 / 2016
Anabilim / Bilim Dalı : Enfeksiyon Hast.ve Klinik Mikrobiyoloji	
Tez Danışmanı : Uzm.Dr.Serap URAL	

II-TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: "Ventilatör İlişkili Pnömoni Hastalarında Tedavi ve Prognozu Değerlendirmede Kopeptin, CRP Prokalsitonin ve Skorlama Sistemlerinin Değerleri"
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
1- Sayfa Sayısı : 736
2- Tablo Sayısı : 14
3- Şekil Sayısı : 7
4- İstatistik Sayısı : 5
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : 167- Yetkil
6- Yazı Tertibi : Düzeltme
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet : Yetkil
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu : Yetkil
9- Orijinal Olup Olmadığı : Orijinal

III-KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak
 Kabulüne
 Reddine
Düzeltilmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine
 Oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV-AÇIKLAMALAR

Lütfen tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız:

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Tuna DEMIRDAL
İzmir Katip Çelebi Üniv.
Atatürk Eğt. Araş. Hast.
Enf. Hast. Kln. Mikr. ABD
Öğrt. Üyesi ve Eğt. Srm.

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Jüri Üyesi
Uz. Dr. Serap URAL
İzmir Katip Çelebi Üniv.
Atatürk Eğt. ve Arş. Hast.
Enf. Hast. Kln. Mikr. Eğt. Gör.

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU
İzmir Ege Üniv. Tıp Fak.
Enf. Hast. Kln. Mikr. Öğrt. Üyesi

06 / 01 / 2016
M. Ali MALAS
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her daim ilgi ve desteğini hissettiren, mesleki bilgi ve becerilerini sonuna kadar paylaşan, çok değerli hocam Prof. Dr. Tuna DEMİRDAL'a;

Anlayışlı, nazik ve sıcak tavırları ile zorlu asistanlık sürecimi kolaylaştıran, edindiğim bilgi ve deneyimlerde büyük katkıları olan, sevgili ablalarım; tez danışmanım Uzm. Dr. Serap URAL ve Uzm. Dr. İlknur VARDAR'a;

Birlikte çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim, üzerimde büyük emekleri olan servisimizin sevgili uzmanlarına;

Aynı ortam ve koşulları paylaştığım asistan arkadaşlarıma;

Çalışma fırsatı bulduğum servis hemşireleri, personelleri, sekreterine;

Beni bugünlere getiren, her zaman maddi ve manevi desteklerini yanımda hissettiğim, en değerli varlıklarına, aileme; annem Mihriban YAZAN, babam Ali YAZAN, ablam Özlem YAZAN AŐKIN'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etyoloji.....	4
2.4. Patogenez	6
2.5. Risk faktörleri.....	8
2.6. Tanı	10
2.6.1. Klinik tanı.....	11
2.6.2. Mikrobiyolojik tanı.....	12
2.6.3. Ventilator ilişkili pnömoni tanısından kullanılan biyolojik belirteçler... 15	
2.6.4. Skorlama sistemleri.....	25
2.7. Ayırıcı tanı.....	28
2.8. Tedavi.....	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	34
3.1. Olgu seçimi.....	34
3.2. Olgulara ait özellikler.....	34
3.3. Ventilator ilişkili pnömoni tanısı.....	35
3.4. Olgu izlemi ve takip edilen parametreler.....	36
3.5. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi.....	37
3.6. İstatistiksel analiz.....	37
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ.....	71
7. ÖZET.....	75
8. SUMMARY.....	76
9. KAYNAKLAR.....	78
10. EKLER.....	93

KISALTMALAR

VİP : Ventilatör İlişkili Pnömoni

AVP : Arginin-vazopressin

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

HKP : Hastane Kökenli Pnömoni

SBİP : Sağlık Bakımıyla İlişkili Pnömoni

HGTB : Hastanede Gelişen Trakeobronşit

VİTB : Ventilatör İlişkili Trakeobronşit

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

S. pneumonia : *Streptococcus pneumoniae*

H. influenzae : *Haemophilus influenzae*

MSSA : Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*

S. aureus : *Staphylococcus aureus*

M. catarrhalis : *Moraxella catarrhalis*

L. pneumophila : *Legionella pneumophila*

MRSA : Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*

ESBL : Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz

K. Pneumonia : *Klebsiella pneumonia*

PEEP : Ekspiryum Sonu Pozitif Basınç

ARDS : Akut Respiratuar Distres Sendromu

BT : Bilgisayarlı Tomografi

ETA : Endotrakeal Aspirat

PSB : Bronkoskopik Korumalı Fırça

BAL : Bronkoalveoler Lavaj

FOB : Fiberoptik Bronkoskopi

CRP : C-reaktif Protein

PCT : Prokalsitonin

İL-1 β : İnterlökin 1-beta

sTREM-1 : Soluble Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells-1

SAA : Serum Amiloid A
VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule
ICAM : İntercellular Adhesion Molecule
MCP : Monosit Kemoatraktan Protein
İL-1 : İnterlökin 1
İL-6 : İnterlökin 6
TNF- α : Tümör Nekrozu Faktörü α
SIRS : Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
PSİ : Pnömoni Ağırlık Skoru
APACHE : Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi
SAPS : Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru
SOFA : Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi
MODS : Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu
LODS : Lojistik Organ Disfonksiyonu Skoru
CURB : C=Konfüzyon, U=BUN >20 mg/dl, R=Solunum sayısı \geq 30/dak, B=Kan basıncı sistolik <90 mmHg veya diastolik \leq 60 mmHg
CURB 65 : C=Konfüzyon, U=BUN >20 mg/dl, R=Solunum sayısı \geq 30/dak, B=Kan basıncı sistolik <90 mmHg veya diastolik \leq 60 mmHg), 65=Yaş \geq 65
KPİS : Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skoru
CDC : Centers for Disease Control and Prevention
FiO₂ : İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu
VİO : Ventilatörle İlişkili Olay
VİD : Ventilatörle İlişkili Durum
RSV : Respiratuar Sinsityal Virüs
A. baumannii : *Acinetobacter baumannii*
S. maltophila : *Stenotrophomonas maltophila*
KOAİ : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
PaO₂ : Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
EDTA : Etilendiamin tetraasetik asit
ELİSA : Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
EMB : Eozin Metilen Blue

EUCAST : Antimikrobiyal Duyarlılık Testi ile ilgili Avrupa Komitesi

ASYE : Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu

TKP : Toplum K6kenli Pnömoni

ProADM : Pro-adrenomedullin

ProANP : Pro-atrial natriüretik peptid

ProET-1 : Pro-endotelin 1

MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok

TABLÖLAR

Tablo 1: Bronkoskopik ve non-bronkoskopik yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri

Tablo 2: Klinik pulmoner enfeksiyon skoru (KPİS)

Tablo 3: Olguların tanısı, eksitus, çoklu ilaca direnç, tedavi uygunluğu ve yanıtı, VİP oranları ile tedavi sürelerinin dağılımı

Tablo 4: Komorbidite varlığı ve komorbid hastalıkların dağılımı

Tablo 5: Trakeal aspirat ve kan kültürü sonuçları dağılımı

Tablo 6: Olguların ek enfeksiyon odaklarının dağılımı

Tablo 7: Tedavi yanıtına göre tedavinin 0, 4, 7. günlerinde APACHE II, SOFA, KPİS skorları ile kopeptin, CRP, lökosit sayısı, prokalsitonin ve sedimantasyon değerleri

Tablo 8: Tedavi uygunluğuna göre tedavinin 0, 4, 7. günlerinde APACHE II, SOFA, KPİS skorları ile kopeptin, CRP, lökosit sayısı, prokalsitonin ve sedimantasyon değerleri

Tablo 9: VİP türüne göre tedavinin 0, 4, 7. günlerinde APACHE II, SOFA, KPİS skorları ile kopeptin, CRP, lökosit sayısı, prokalsitonin ve sedimantasyon değerlerinin dağılımı

Tablo 10: Ek enfeksiyon varlığına göre tedavinin 0, 4, 7. günlerinde kopeptin değerlerinin dağılımı

Tablo 11: Tedavi yanıtına göre APACHE II, SOFA, KPİS skorları ile kopeptin, CRP, lökosit, prokalsitonin ve sedimantasyon değerlerinin tedavinin 0.-4. gün, 0.-7. gün, 4.-7. günlerdeki farklarının dağılımı

Tablo 12: Eksitus durumuna göre tedavinin 0, 4, 7. günlerinde tekli-çoklu antibiyotik kullanımı, Horowitz oranı, vazopressor kullanımı, çoklu ilaca direnç, ek enfeksiyon odağı varlığı, tedavi yanıtı ve uygunluğu dağılımı

Tablo 13: Tedavi yanıtına göre tedavinin 0, 4, 7. günlerinde tekli-çoklu antibiyotik kullanımı, Horowitz oranı, vazopressor kullanımı, çoklu ilaca direnç, ek enfeksiyon odağı varlığı, tedavi uygunluğu dağılımı

Tablo 14: Tedavinin 0, 4, 7. günlerinde APACHE II, SOFA, KPİS skorları ile lökosit, CRP, prokalsitonin ve kopeptin değerlerinin mortaliteyi tahmin gücünü saptamada ROC analizi sonuçları

ŞEKİLLER

Şekil 1: Tedavinin 0, 4, 7. günlerinde APACHE II değerlerinin mortaliteyi tahmin gücünü gösteren ROC eğrisi

Şekil 2: Tedavinin 0, 4, 7. günlerinde SOFA değerlerinin mortaliteyi tahmin gücünü gösteren ROC eğrisi

Şekil 3: Tedavinin 0, 4, 7. günlerinde KPİS değerlerinin mortaliteyi tahmin gücünü gösteren ROC eğrisi

Şekil 4: Tedavinin 0, 4, 7. günlerinde lökosit değerlerinin mortaliteyi tahmin gücünü gösteren ROC eğrisi

Şekil 5: Tedavinin 0, 4, 7. günlerinde CRP değerlerinin mortaliteyi tahmin gücünü gösteren ROC eğrisi

Şekil 6: Tedavinin 0, 4, 7. günlerinde prokalsitonin değerlerinin mortaliteyi tahmin gücünü gösteren ROC eğrisi

Şekil 7: Tedavinin 0, 4, 7. günlerinde kopeptin değerlerinin mortaliteyi tahmin gücünü gösteren ROC eğrisi

1. GİRİŞ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda gelişebilecek en ciddi komplikasyondur. Literatürdeki çeşitli araştırmaların sonuçlarına göre, mekanik ventilasyon uygulanan hastaların % 4-40'ında VİP gelişebilmektedir (1-3). Hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında en sık mortalite nedeni pnömonilerdir. Hastalarda altta yatan hastalığın tipi ve ağırlığı, komorbidite, yoğun bakım florasının mikrobiyolojik özellikleri, tanısal yaklaşımdaki sorunlar ve uygun tedavinin başlanması gibi faktörler nedeniyle homojen bir hastalık olarak değerlendirilmemektedir. Mortalite oranının yükselebilmesi, hastanede kalış süresinin uzaması ve hastane maliyetlerindeki artış diğer nozokomiyal enfeksiyonlardan farklı özelliklerini oluşturmaktadır. Risk faktörlerinin azaltılması ve erken dönemde parenteral yolla uygun ampirik tedavinin başlanması prognozu saptayan en önemli faktördür.

VİP tanısını koymak oldukça güçtür. Yapılan çalışmalarda klinik olarak VİP tanısı konulan hastaların % 50'sinde VİP bulunmazken, gerçekten VİP'i olan hastaların yaklaşık olarak 1/3'üne tanı konulamadığı görülmüştür (4,5). Tanıda tek başına klinik değerlendirme yeterli olmayıp radyolojik yöntemlere, solunum yolu sekresyonlarının mikroskopik ve mikrobiyolojik incelenmesi gibi yöntemlere de ihtiyaç duyulmaktadır. Son 10 yıldır VİP ile ilgili bilgilerde gelişme yanında yeni tıbbi yöntemlerin eklenmesine karşın uygun tanı yöntemleri ile ilgili çelişkiler devam etmektedir. Günümüzde tanısal yaklaşım yöntemlerinin değişik sensitivite ve spesifite yüzdeleri nedeniyle altın standart olarak kabul edilen yöntem henüz bulunmamaktadır. Histopatolojik yöntemlerin uygulanım kısıtlılığı yeni arayışları gerekli kılmaktadır.

Antidiüretik hormon olarak da isimlendirilen arginin-vazopressin (AVP), hipotalamus tarafından üretilen bir nanopeptittir. AVP organizmada anahtar bir role sahiptir. AVP'nin ozmoregülatör özelliği yanında; hemostatik, endokrinolojik ve merkezi sinir sistemi (MSS) üzerine de etkileri vardır. AVP'nin stabil olmayan hali (yarı ömrü 5-15 dakika) güvenilir ölçümleri zorlaştırmakta ve rutin kullanımına engel olmaktadır (6). Kopeptin, AVP-ilişkili glikopeptid vazopressin prekürsörünün daha kararlı bir C-terminal

parçasıdır. Otuzdokuz aminoasit uzunluğunda ve glikolize lösinden zengin bir peptittir. Kopeptin, serum veya plazmada oda sıcaklığında günlerce stabil kalabilmekte (Oda sıcaklığında 7 gün, + 4 °C'de 14 gün stabil) ve vazopressin düzeylerini doğrudan yansıtabilmektedir (7). Yeni enfeksiyon belirteçlerinden biri olarak gösterilen kopeptinin çeşitli araştırmalarda sepsis ve VİP tanısı ile takip edilen hastalarda belirgin olarak yüksek bulunduğu, sepsis tanılı hastalarda tedavi yanıtını öngördüğü gösterilmiştir (8-10).

Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinde VİP tanısı ile takip edilen hastalarda, tedavi ve prognozu değerlendirmede kopeptin ve diğer enfeksiyon belirteçleri ile skorlama sistemlerinin değerinin araştırılması planlandı. Tedaviye yanıtı erken sürede öngörmek verilecek toplam tedavi süresinin kısaltılmasını ve hastanede kalış süresinin, dolayısıyla hastane maliyetlerinin azaltılmasını sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Hastane kaynaklı pnömoni (HKP), hastaneye yatıştan en erken 48 saat sonra gelişen ve hastaneye yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni olguları ile hastaneden taburcu olduktan sonra 48 saat içinde gelişen pnömoni olarak tanımlanır. Hastane kökenli pnömoni (HKP); ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), sağlık bakımıyla ilişkili pnömoni (SBİP), hastanede gelişen trakeobronşit (HGTB), ventilatör ilişkili trakeobronşit (VİTB) olgularını kapsamaktadır. VİP, entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki bir hastada entübasyondan en erken 48 saat sonra gelişen pnömoni olarak tanımlanır. HKP nedeniyle takip edilirken entübasyon ihtiyacı oluşan hastalar da VİP grubunda değerlendirilmelidir. (13,14).

2.2. Epidemiyoloji

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda HKP riski 5-10 kat artmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde, HKP'nin hastane enfeksiyonları içinde 2. veya 3. sıklıkta olduğu görülmektedir. HKP hastanede yatış süresini ortalama 7 ile 9 güne kadar arttırmakta ve maliyet artışına neden olmaktadır (13,14). VİP oranları dünyada % 9-27 oranında bildirilirken ülkemizdeki çalışmalarda % 4-40 oranında olduğu saptanmıştır (3,4,14).

VİP hızı 2012 yılı verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 0.0-4.4 atak/1000 ventilatör günü olarak bildirilmiştir (15). Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmalarda ise 16.4-26.5 atak/1000 ventilatör günü olarak bildirilmiştir (15,16,17). Ulusal hastane enfeksiyonları surveyans ağı 2014 özet raporuna göre ise ülkemizde anestezi yoğun bakım ünitelerinde VİP hızı genel ortalaması 7.6 atak/1000 ventilatör günü olarak bildirilmiştir. Bu oran; Sağlık Bakanlığı devlet hastanelerinde 5.1 atak/1000 ventilatör günü, Sağlık Bakanlığı'na bağlı eğitim ve araştırma hastanelerinde 7.3 atak/1000 ventilatör günü, üniversite hastanelerinde 14.1 atak/1000 ventilatör günü, özel hastanelerde 4.3 atak/1000 ventilatör günü olarak bildirilmiştir (18).

VİP gelişen hastalarda % 33-50 oranında mortalite görülmektedir (3,4). Yaşlı hastalarda, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi çoklu

ilaca dirençli bakterilerle oluşan pnömonilerde, bakteriyemisi olan hastalarda, uygunsuz antibiyotik kullanılan hastalarda, cerrahi hastalara göre medikal hastalarda mortalite oranı daha da artmaktadır (13).

Çoklu ilaca dirençli bakterilerle gelişen VİP için risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır:

- Son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı
- 5 gün veya daha uzun süredir hastanede yatıyor olmak
- Yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü
- Çoklu ilaca dirençli bakterilerinin yüksek oranda görüldüğü birimlerde yatış öyküsü
- Rutin hemodiyaliz programında olmak
- Evde infüzyon tedavisi almış olmak
- Son 30 gün içerisinde yara bakımı yapılmış olmak
- Evde çoklu ilaca dirençli bakteriler ile enfekte kişilerin bulunması
- Bağışıklık sistemini baskılayan hastalığın bulunması
- Bağışıklık sistemini baskılayan tedavi almak

VİP gelişme riski hastane yatışının erken dönemlerinde en yüksek olup, mekanik ventilatörde kalış süresi uzadıkça azalan oranlarda devam etmektedir. İlk 5 gün için risk % 3/gün olarak kabul edilmekteyken, 10. günden sonra % 1/gün düzeyine düşmektedir (19).

2.3. Etyoloji

Entübasyonu izleyen ilk 4 gün için oluşan pnömoniler “erken başlangıçlı VİP”, 5. gün ve sonrasında oluşan pnömoniler “geç başlangıçlı VİP” olarak tanımlanır. Koulenti ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada VİP ataklarının yaklaşık % 90’ının mekanik ventilasyonun ilk 10 günü içinde oluştuğu, yarısından fazlasının geç başlangıçlı VİP şeklinde geliştiği saptanmıştır (20).

Çoklu ilaca dirençli bakterilerle gelişen VİP için belirtilen risk faktörleri bulunmayan erken başlangıçlı VİP olguları daha iyi prognozla seyretmekte ve etken olarak dirençli bakteriler daha az oranda görülmektedir. Geç başlangıçlı VİP ise çoğunlukla çoklu ilaca dirençli bakterilerle meydana gelmektedir ve artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (14). Bu nedenle tedavi seçimi ve prognozu öngörmek için pnömoninin ortaya çıkış zamanı önemlidir. Risk faktörü bulunmayan erken VİP olgularının tedavisinde antibiyotik spektrumunun daha dar tutulması önerilmektedir. Bununla birlikte Restrepo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; erken ve geç VİP olguları arasında çoklu ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon açısından anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (21).

Etyolojide yer alan mikroorganizmalar hastaneye, yoğun bakım ünitesi ve hasta profilinin özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir. Birden fazla etken ile enfeksiyon görülebilmektedir. Lokal etken dağılımı ve mikroorganizmaların duyarlılık oranları zaman içinde değişebilmektedir. Bu nedenle lokal sürveyans verilerine ihtiyaç olmaktadır. Erken başlangıçlı pnömonilerde en sık görülen etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA)'dır. Geç başlangıçlı pnömonilerde ise en sık etkenler % 55-85 oranında görülen aerop gram negatif bakterilerdir. % 20-30 oranında görülebilen *Staphylococcus aureus* suşlarının ise büyük bir kısmı metisiline dirençlidir. Anaerobik etkenler özellikle orotrakeal olarak entübe edilenlerde ve erken başlangıçlı pnömonide daha sık görülmektedir. Polimikrobiyal enfeksiyonlar ise özellikle ARDS hastalarında daha sık görülmektedir ve son yıllarda artış eğilimindedir. İnfluenza enfeksiyonu, diyabetes mellitus, kafa travması, böbrek yetmezliği, merkezi sinir sistemi cerrahi öyküsü olanlarda *S. aureus* ile enfeksiyon sıklığı artmaktadır (13,14).

Ventilatör ilişkili pnömonilerde mikrobiyolojik etkenler (13,14,21):

- **Erken VİP:**
 - S. Pneumonia*
 - H. influenza*

Moraxella catarrhalis

S. aureus

Anaerob bakteriler

Legionella pneumophila

- **Geç VİP:**

Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)

P. aeruginosa

Acinetobacter spp.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) pozitif *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* veya *Enterobacter* spp.

Karbapenemaz üreten *K. pneumoniae*, *E. coli* veya *Enterobacter* spp.

- **Diğerleri:**

Mycoplasma pneumoniae

Chlamydia pneumoniae

Corynebacterium spp.

Listeria monocytogenes

Nocardia spp.

İnfluenza A ve *İnfluenza B*

Diğer virüsler

Mantarlar

Virüsler ve mantarlar immünkompetan konaklarda nadir görülen etkenler olarak tanımlanmaktadır. Mantarlar ile oluşan pnömoniler organ nakil hastaları, nötropenik hastalar ve diğer immünkompromize hastalarda immünkompetan hastalara göre daha sık görülmektedir. Endotrakeal aspirat kültürlerinde *Candida albicans* diğer *Candida* türlerinin izolasyonu immünkompetan konaklarda genellikle kolonizasyonu gösterir ve antifungal tedavi gerektirmez (14).

2.4. Patogenez

Pnömoni, normalde steril olan alt solunum yollarına bakterilerin kolonizasyonu sonucunda, virülan patojenler ya da konak savunmasında

yetersizlik nedeniyle enfeksiyon oluşturması ile meydana gelmektedir. Genellikle hastaneye yatışın ve entübasyonun ilk 48 saatinde üst solunum yolu florası hastanenin dirençli mikroorganizmaları ile yer değiştirmektedir. Kolonizasyon durumu aynı zamanda konağın altta yatan kronik hastalıkları, cerrahi ve invaziv girişim öyküsü, antibiyotik kullanım öyküsü ile yakından ilişkilidir. Oral ve faringeal kolonizasyon, gastrik kolonizasyon, enfekte hastalar, sağlık personelinin ellerinden endotrakeal tüpe direkt inokülasyon, kontamine solunum cihazları (örneğin; nebulizer, buhar makinası gibi) ve kontamine hava patojen mikroorganizmaların kaynağı olabilmektedir (22).

Sigara içmeyen sağlıklı bir kişide akciğerin enfeksiyonlara karşı savunmasında anatomik hava yolu bariyerleri, öksürük refleksi, mukus üretimi, mukosilier klirens, laktoferrin, bazal membran ve immün sistem rol almaktadır. Altta yatan ciddi hastalıkları olan, sedasyon uygulanan, nütrisyon yetersizliği olan, invaziv girişim uygulanan, mekanik ventilatöre bağlı yoğun bakım hastaları gibi hastalarda bu koruyucu mekanizmalar etkili bir şekilde çalışmamaktadır (22,23).

Pnömoni oluşumu için yeterli miktarda virülan mikroorganizmanın alt solunum yollarına ulaşması, akciğerin mekanik (silyalı epitel ve mukus tabakası), humoral (kompleman sistemi ve antikörler) ve hücrenel (polimorfonükleer lökositler, makrofajlar, lenfositler ve sitokinler) savunma mekanizmalarını bozan faktörlerin bir arada bulunması gerekmektedir. VIP oluşumundan sorumlu olan mikroorganizmalar alt solunum yollarına başlıca üç yol ile ulaşmaktadırlar (13,14):

1. Üst solunum yollarında kolonize olan mikroorganizmaların aspirasyonu
2. İnhalasyon yolu
3. Hematojen yol

Orofarengeal, özofageal, gastrik içeriğin aspirasyonu, endotrakeal tüp kafının kenarından bakteri sızması, endotrakeal tüp iç yüzeyinde kolonize olan bakterilerin oluşturduğu biyofilmlerin alveollere embolizasyonu ile mikroorganizmalar alt solunum yollarına ulaşabilmektedir. Patogeneizde en sık görülen yol aspirasyon yoludur. Endotrakeal tüp ve kateterler üzerinde

mikroorganizmalar çoğalarak biyofilm tabakası oluştururlar ve devamlı mikroorganizma kaynağı haline gelebilirler. Tüpün lümeninde oluşan biyofilm tabakası, solunum yolu sekresyonlarının da yapışması ile birlikte yoğunlaşır. Biyofilm tabakasının önemi antibiyotik penetrasyonunu sınırlandırması ve içerisinde bulunan mikroorganizmalara antibiyotiğin etkisinin azalmasıdır (24).

Aspirasyon ile ilişkili olan diğer durumlar; endotrakeal tüp içi aspirasyonlar, ventilasyondan ayrılma, kaf basıncında düşme, ekspiryum sonu pozitif basıncın (PEEP) düşük tutulması gibi durumlardır. Mikroaspirasyonları minimum düzeyde tutmak için endotrakeal kaf basıncının 18 ile 25 mmHg (25 - 30 cmH₂O) arasında tutulması, kaf basıncının herhangi bir nedenle düşürülmesi gerekmeğe öncesinde mutlaka ağız içi ve subglottik bölgenin aspire edilmesi önerilmektedir. Aspirasyon riskini entübasyon ve sedasyon uygulaması da arttırmaktadır. En az görülen yol olan hematogen yol için endokardit veya enfekte venöz kateterler gibi başka bir enfeksiyon odağı bulunmalıdır ve bakteriyemi gelişimi ile ya da gastrointestinal sistemdeki bakterilerin translokasyonu sonucu etkenler alt solunum yollarına ulaşabilmektedir (22,24,25,27).

Özetlenecek olursa VİP patogeneğinde 3 aşama gerekmektedir;

1. Yüksek virülansa sahip mikroorganizmaların bulunması
2. Konak savunma mekanizmalarının bozulması
3. Yeterli miktarda patojen mikroorganizmanın alt solunum yollarına ulaşması

2.5. Risk Faktörleri

VİP gelişmesinde birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Tanımlanan risk faktörleri hastalığın gelişmesini kolaylaştırır ve prognozunu kötüleşmesine yol açar. VİP gelişimi için risk faktörleri; değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri, hasta ile ilişkili ve tedavi ile ilişkili risk faktörleri şeklinde gruplandırılabilir. VİP gelişiminin önlenmesi konusunda kılavuzlar değiştirilebilir risk faktörleri ve koruyucu tedaviler üzerinde durmaktadır.

Bunlar içerisinde; enfeksiyon kontrol yöntemlerinin sıkı denetimi, sürveyans verilerinin kullanımı, alkol bazlı el dezenfeksiyonu, invaziv aletlerin erken çıkarılması gibi yöntemler bulunmaktadır (14).

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi için risk faktörleri (28):

1. Hasta ile ilişkili risk faktörleri:

- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- Malnütrisyon
- Kronik ya da yapısal akciğer hastalığı
- Yanık
- Sigara
- Koma
- Gastrik kolonizasyon
- Orofarengeal kolonizasyon
- Bozulmuş bilinç durumu
- İmmüsupresyon
- Nörolojik/nöromuskuler hastalık
- Organ yetmezliği
- Sepsis
- Travma
- Postoperatif dönem
- Sinüzit
- Komorbid hastalıklar

2. Hastaneye yatış ile ilişkili risk faktörleri:

- Bronkoskopi
- Endotrakeal entübasyon
- Acil entübasyon
- Enteral beslenme
- Ventilator devrelerinin sık değişimi
- Gastrik aspirasyon

- Yoğun bakım ünitesinde çok ilaca dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon oranlarının yüksek olması
- 5 günden uzun süreli hastanede yatış
- Uzamış hastane ve yoğun bakım yatış süresi
- Uzamış entübasyon
- Mekanik ventilasyon
- Birden çok santral venöz kateter
- Nazogastrik sonda
- Reentübasyon
- Supin pozisyon
- Torasik cerrahi
- Trakeostomi
- Yoğun bakım ünitesinden başka bir birime transfer

3. Tedaviler ile ilişkili risk faktörleri:

- Antiasit tedaviler
- Aşırı sedasyon uygulanması
- Son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı
- H2 reseptör antagonistleri
- İmmüsupresif ilaçlar (örneğin; kortikosteroidler)
- İntravenöz sedatifler
- Nöromuskuler blokörler
- Önceki antibiyotikler (özellikle 3. Kuşak sefalosporinler)
- Proton pompa inhibitörleri
- Eritrosit replasmanı (immünmodülatör etki)
- Stres ülser profilaksisi

2.6. Tanı

VİP tanısı, kullanılan yöntemler için tam bir görüş birliği olmaması nedeniyle oldukça zordur. Tanıda yeni semptom ve bulguların pnömoniye ait olup olmadığının ortaya çıkarılması, pnömoni mevcut ise etken patojenin ve duyarlılığının tanımlanması ve hastalığın şiddetinin saptanması amaçlanır.

Tanıda klinik, mikrobiyolojik, radyolojik yöntemlerin kombinasyonu kullanılmalıdır (14).

2.6.1. Klinik Tanı

Entübasyondan en erken 48 saat sonra ortaya çıkan vücut sıcaklığında değişiklik ($> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$), lökositoz ($> 12.000/\text{mm}^3$) veya lökopeni ($< 4000/\text{mm}^3$), pürülan trakeobronşiyal sekresyon, oksijenizasyon ve dakika ventilasyonunda bozulma, iki veya daha fazla seri akciğer grafisinde yeni gelişen veya ilerleyici konsolidasyon varlığında VİP akla getirilmelidir. Yapılan çalışmalarda bu ölçütler birlikte kullanıldığında duyarlılığın oldukça yüksek olduğu ancak özgüllüğün düşük olduğu saptanmıştır (13,14).

Postoperatif dönemde akciğer ödemi, akciğer infarktı, atelektazi, devaskülarize doku gibi nedenlerle görülebilen ateş ve lökositoz tanıda zorlanmaya neden olmaktadır. Kritik yoğun bakım hastalarında immünsupresyon, böbrek yetmezliği gibi durumlarda sistemik enfeksiyon işaretlerinin baskılanması nedeniyle yanlış negatif sonuçlar olabilmektedir (3,29).

Akciğer grafisinde infiltrasyon olması kardiyojenik akciğer ödemi, non-kardiyojenik akciğer ödemi, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), atelektazi, akciğer kontüzyonu gibi patolojik durumlarda da görülmektedir. Ayırıcı tanı açısından bilgisayarlı tomografi (BT) yararlı olabilir (29,30).

Pulmoner infiltrasyon nedenleri (31):

- ARDS
- Atelektazi
- Pulmoner emboli
- Kardiyojenik akciğer ödemi
- Nonkardiyojenik akciğer ödemi
- Hipervolemi
- Hipersensitivite pnömonisi

- Alveoler hemoraji
- Hastanede gelişen pnömoni
- İlaçlara bağlı gelişen pnömoni
- Radyasyon pnömonisi
- Bronkoalveoler kanser
- Pulmoner alveoler proteinozis
- Lenfanjitik metastazlar (örneğin; lösemi, lenfoma)

Çalışmalarda klinik tanıda % 20-25 yalancı pozitif ve % 30-35 yalancı negatif sonuçlar olduğu saptanmıştır. Fabregas ve arkadaşları tarafından postmortem olgular üzerinde yapılan bir çalışmada radyolojik ve klinik kriterlerin VİP tanısını koymadaki özgüllüğü % 75, duyarlılığı % 69 olarak saptanmıştır. Bu nedenle tanıda mikrobiyolojik yöntemlerle birlikte kullanılmalıdır (32,33).

2.6.2. Mikrobiyolojik Tanı

VİP tanısı için klinik ve radyolojik bulguların varlığı zorunludur ancak mikrobiyolojik kanıt zorunlu değildir. Etyolojik tanı amaçlı endotrakeal aspirat (ETA) kültürü, plevra sıvı kültürü, 30-60 dakika ara ile en az iki kez iki farklı periferik odaktan kan kültürleri alınmalıdır. Kan kültürü pozitif geldiğinde ayırıcı tanı amaçlı başka enfeksiyon odakları ekarte edilmelidir. Alt solunum yollarının non-kantitatif ETA kültürleri duyarlı ancak özgül olmayan bir yöntemdir. Non-kantitatif ETA kültürleri bazı ajanların dışlanmasında ve antibiyotik tedavisinin modifikasyonunda yardımcı olur (14).

Kolonizasyon ve patojen mikroorganizma ayrımı için alt solunum yolu örneklerinin kantitatif incelemeleri yapılmalıdır. Kılavuzlarda kantitatif inceleme için ETA ve bronkoskopik korumalı fırça (PSB) örneklemelerinin alınması önerilmektedir. Solunum yolu örneklerinin niteliği oldukça önemlidir ve dikkatlice değerlendirilmelidir. Elde edilen materyaller en geç yarım saat içerisinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Skuamoz epitel hücre oranının yüksek olması örneğin üst solunum yolu sekresyonları ile kontamine olduğunu düşündürür. Gram boyalı preparatlarda polimorfonükleer lökosit, makrofaj ve

bakterilerin görülmesi kültürde üretilen mikroorganizmanın etken olarak kabul edilmesini destekler. Ancak nötropenik olgularda ve *Legionella* enfeksiyonlarında nötrofil görülmeyebilir. Giemsa boyama ise *Histoplasma capsulatum*, *Toksoplasma gondii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Candida* spp. gibi hücre içi yerleşimli mikroorganizmaları daha iyi gösterir (3,34).

Alt solunum yolu örneklemeleri : Alt solunum yolu örneklemeleri için bronkoskopik ve non-bronkoskopik yöntemler kullanılmaktadır. Alt solunum yolu örneklemelerinin kantitatif kültürleri için anlamlı kabul edilen eşik değerler aşağıda özetlenmiştir (14):

- Akciğer biyopsisi : $>10^4$ cfu/ml
- Bronkoalveoler lavaj (BAL) : $\geq 10^4$ cfu/ml
- Korumalı fırça yöntemi (PSB) : $\geq 10^3$ cfu/ml
- Endotrakeal aspirat (ETA) : $\geq 10^5$ cfu/ml
- Mini-BAL : $\geq 10^4$ cfu/ml

Non-bronkoskopik yöntemler:

ETA kantitatif kültürü: İnvaziv olmayan, kolay uygulanabilir, ucuz ve güvenilir bir yöntem olan ETA, pratikte tanı amaçlı kullanılan en sık yöntemdir. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre eğer VİP mevcut ise ETA kültürü genellikle etyolojik ajanı içerir fakat baskın olan mikroorganizma belirlenemeyebilir ve kolonize olan mikroorganizmalar da bulunabilir. Yahyaoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında klinik olarak VİP tanısı konulan hastaların % 32-71’inde bakteriyolojik üremenin olduğu bildirilmiş ve ETA ile mini-BAL arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (35). ETA kantitatif kültürü için $\geq 10^5$ cfu/ml üreme olması enfeksiyon açısından anlamlı kabul edilmelidir.

Distal hava yollarının örnekleme: Bu örnekleme fiberoptik bronkoskopi (FOB) ya da çift lümenli kateter (Mini-BAL) ile yapılabilir. FOB distal hava yollarına direkt olarak ve selektif bir şekilde ulaşmayı sağlar. Mini-BAL daha kolay uygulanabilir ve daha az invazivdir. Ancak etkinliği daha düşüktür, maliyeti fazladır ve istenilen akciğer bölgesinden örnekleme sağlayamayabilir (özellikle alt lob posterior pnömonilerinin tanısında faydalı değildir). Bregeon

ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre mini-BAL ile yapılan örneklemede duyarlılık % 86-100, özgüllük % 76 olarak saptanmıştır (36). Mini-BAL ile alınan örneklerde $\geq 10^4$ cfu/ml üreme anlamlı kabul edilmelidir.

Kan kültürü: Pnömoniye eşlik eden bakteriyemi prognoz hakkında bilgi vermektedir. Kan kültüründe cilt flora bakterilerinin üremesi kontaminasyon olasılığı nedeniyle kuşku ile karşılanmalıdır. Farklı venler ve/veya kateterlerden alınan birden fazla örnekte aynı etkenin üremesi tanısal değeri arttırmaktadır. Kan kültürü olguların % 3-37'sinde pozitif olarak gelebilmektedir. Duyarlılığı yaklaşık % 10-25 olarak bildirilmektedir. Özellikle alt solunum yolu ile kanda benzer mikroorganizmanın üremesi tanı açısından son derece anlamlıdır (37).

Akciğer biyopsisi: Histopatolojik muayene, akciğer doku kültürü ve biyopsisi VİP tanısında kullanılan altın standart yöntemdir (29). Ancak VİP tanısında uygulanan en invaziv tanı yöntemidir. Açık akciğer biyopsisi olarak ya da bronkoskopi aracılığıyla transbronşiyal yolla yapılabilir. Özellikle immüsupresif hastalar ve pediatrik hastalar için kullanılır (14,38).

Bronkoskopik yöntemler: Görüntüleme yönteminde görülen infiltratif alanlardan ya da bronkoskopi sırasında görülen sekresyonlardan yapılır. Aritmi, hipoksemi, bronkospazm gibi ciddi komplikasyonları olabilmektedir.

Bronkoalveoler lavaj (BAL): Kontaminasyon riski nedeniyle BAL sıvısının gram boyalı incelemesinde mikroorganizma görülmesi pnömoni tanısı için yeterli değildir. Gram boyalı preparatlarda mikroorganizma içeren polimorfonükleer lökosit oranı % 5'ten fazla ise % 90 duyarlılık ve % 89-100 özgüllük ile pnömoni tanısını koydurur. BAL sıvısı kantitatif kültüründe 10^4 cfu/ml ve üzeri üremeler tanı için anlamlı kabul edilir (37).

Yapılan çalışmalarda VİP tanısını koymada kantitatif BAL kültürünün duyarlılığı % 42-93, özgüllüğü % 45-100 arasında saptanmıştır. Hastaların % 25'inde tanısal olmadığı gibi, kontaminasyon nedeniyle % 20'sinde yalancı pozitif sonuç verebilmektedir (38).

Bronkoskopik korumalı fırça (PSB) yöntemi: Bu yöntemde proksimal hava yollarından kontaminasyon en aza indirilerek distal hava yollarından en uygun örneğin alınması amaçlanmıştır. Yapılan çalışmalarda VİP tanısında duyarlılığı

yaklaşık % 91, özgüllüğü % 78 olarak saptanmıştır (39). Antibiyotik tedavisi başlandıktan 24-72 saat sonra alınan örneklemelerde yalancı negatif sonuçlar olabildiği için alt solunum yolu örneklemelerinin antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınması önerilmektedir. Bu durum ampirik tedaviye başlamada gecikmeye yol açtığı için kabul edilen eşik değerin tedavi durumuna göre değiştirilmesi gündeme gelmiştir (40).

Tablo 1’de mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri özetlenmiştir (39).

Tablo 1. Bronkoskopik ve non bronkoskopik yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri		
	DUYARLILIK (%)	ÖZGÜLLÜK (%)
Bronkoskopik yöntemler		
BAL	42-93	45-100
PSB	91	78
Non-bronkoskopik yöntemler		
ETA	63	55
MINİ-BAL	63-100	66-96

2.6.3. VİP tanısında kullanılan biyolojik belirteçler

Enfeksiyon ile enfeksiyon dışı nedenlere bağlı sistemik inflamasyon durumları klinikte çok karışmaktadır. Ayırıcı tanının en kısa sürede yapılabilmesi, uygun tedaviyi sağlayarak gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesini, morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlayacaktır. Kültür sonuçlarının en az 24-48 saat beklenmesi, klinikte antibiyotik tedavisine başlama kararının verilmesi için uzun bir süre olduğundan araştırmalar enfeksiyon belirteçleri konusuna yönelmiştir (41). Özellikle yaşlı ve komorbid hastalıkları olan olgularda klinik semptomların nonspesifik olması,

görüntüleme yöntemleri ve fizyolojik ölçümlerin sınırlılığı nedeniyle biyolojik belirteçlerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. İdeal bir enfeksiyon belirtecinin özellikleri aşağıdaki gibi özetlenebilir (42):

- Enfeksiyon ile eş zamanlı olarak ya da klinik bulguları ortaya çıkmadan önce yükselmeli
- Enfeksiyon yoksa tespit edilmemeli
- Enfeksiyon tedaviye dirençli ise yüksek kalmalı ve başarılı tedavi ile ortadan kaybolmalı

Biyolojik belirteçler; VİP tanısını koyma, prognoz ve tedavi yanıtını değerlendirmede katkı sağlamaktadır. Ancak önceden antibiyotik tedavisi kullanan hastalarda bakteri yükünün azalmasına bağlı olarak serum biyolojik belirteç düzeylerinde azalma veya yalancı negatiflikler görülebilmektedir. VİP tanı ve tedavi takibinde kullanılabilen başlıca biyolojik belirteçler sedimantasyon, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), interlökin 1-beta (İL-1 β), copeptin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1), granülosit koloni stimülan faktör, makrofaj inflamatuvar protein 1-alfa, endotoksin, elastin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1'dir. VİP konusundaki güncel biyolojik belirteçler aşağıda özetlenmiştir (43):

- Prokalsitonin
- Kopeptin
- Adrenomedüllin
- Endotelin-1
- Karbamoil fosfat sentaz-1
- sTREM-1
- Pentraksin-3
- Yüksek güçlü grup-1 protein
- Natriüretik peptidler
- Proinflamatuvar sitokinler

Sedimantasyon: Akut faz yanıtını ölçen, basit ve yaygın olarak kullanılan bir testtir. İlk olarak 1926 yılında Westergren tarafından tarif edilen yöntemle

bakılır. Antikoagülanlı kan tüpündeki eritrositlerin yerçekimi etkisiyle bir saat içinde düştüğü mesafeyi ölçer. Eritrosit çepeleri normalde negatif yüklüdür ve birbirini itmektir. Akut faz proteinlerinde artış olması durumunda eritrositlerdeki yükler değişir ve birbirlerini çeker duruma gelmeleri ile birlikte sedimantasyon hızlanır (44).

Bazı laboratuvarlarda bir saat dışında 1/2 saat ve 2 saat değerleri de rapor edilir ancak klinik kullanımda 1 saatlik değer önemlidir. Westergren yöntemine göre normal sedimantasyon değerleri 50 yaşın altındaki erkekler için < 15 mm/saat, kadınlar için < 20 mm/saat, 50-85 yaş arasındaki erkekler için <20 mm/saat, kadınlar için <30 mm/saat, 85 yaş üzerindeki erkekler için <30 mm/saat, kadınlar için <42 mm/saattir. Sedimantasyon plazma, eritrositler, fiziksel faktörler gibi birçok etkene bağımlı olan bir testtir. Alınan kan en geç 4 saat içinde (buzdolabında +4 °C'de ise en fazla 6 saat saklanabilir.) çalışılmalıdır. Yüksek miktarda antikoagülan kullanılması, antikoagülan olarak heparin kullanılması, pipetin eğik tutulması, sedimantasyon pipetine konulmadan önce kanın yeteri kadar çalkalanmaması, hiperkolesterolemi, eritrosit sayısında azalma gibi durumlarda yalancı yükseklik görülmektedir. Ağır lökositoz, anizositoz, akantositoz, polisitemi, orak hücreli anemi, pipet çapının 2mm'den dar olması, pipetin kısa olması, kalp yetmezliği, kaşeksi, kronik karaciğer hastalığı, yüksek doz steroid tedavisi, hipofibrinojenemi durumunda ise yalancı düşüklük görülmektedir. Sedimantasyon yüksekliği, hastalıklar dışında gebelik, adet dönemi, bazı ilaçlara bağlı olarak da yükselebilmektedir (45,46).

Sedimantasyon testi, klinik bulgusu olmayan kişilerde tarama amaçlı kullanılmaz. Hastalık olup olmadığını ortaya çıkarmak, hastalığın seyri ve tedavi yanıtını belirlemek için kullanılır.

Sedimantasyon hızını arttıran hastalıklar (46,47):

1. Enfeksiyonlar

- Bakteriyel enfeksiyonlar

- Viral enfeksiyonlar
- Sistemik fungal enfeksiyonlar

2. İnflamatuvar mekanizmalar

- Neoplastik hastalıklar
- Paraneoplastik sendromlar
- Lenfoproliferatif hastalıklar
- Bağ dokusu hastalıkları (örneğin; polimiyaljiya romatika, temporal arterit)
- Akut romatizmal ateş ve diğer poststreptokoksik durumlar
- Miyokard infarktüsü
- Tiroidit
- Serum hastalığı
- Nötrofilik dermatozlar
- Yanıklar

3. İnflamatuvar olmayan veya bilinmeyen mekanizmalar

- Diyabetes mellitus ve nefropati
- Kronik böbrek yetmezliği
- Hipotiroidizm
- Anemiler
- Şişmanlık
- Glomerülonefritler
- Multipl myelom

CRP: *S. pneumoniae*'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için C-reaktif protein ismini alan CRP, inflamasyon nedeniyle sentezlenen sitokinlerin etkisi ile karaciğerden sentezlenir. En önemli rolü, kompleman sistemiyle reaksiyona girerek vücudun savunma mekanizmalarına yardımcı olmaktır. CRP, her biri 206 aminoasitten oluşan beş adet alt üniteden (protomer) meydana gelen bir akut faz proteindir. Bu şekilde beş alt üniteden oluşan yapıya pentraksin denilir. Duyarlılık, yükselme hızı ve miktarı açısından CRP ile kıyaslanabilecek olan akut faz proteini serum amiloid A (SAA)'dır. Ancak klinikte rutin olarak kullanılmamaktadır (48).

Çeşitli yöntemlerle ölçülebilen CRP'nin "immünoassay" ile ölçümü en iyi sonucu vermektedir (49). Yarı ömrü yetişkinlerde yaklaşık 19 saat, yenidoğanlarda 12 saattir. Hastalıklı ve sağlıklı kişilerde yarı ömrü değişmez, bu nedenle CRP düzeyinde değişiklik olmayan bir kişide CRP yüksekliğine neden olan durumda bir değişiklik olmadığı şeklinde yorum yapılabilir. Sağlık genç bireylerde normal CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir. Yaşlanma ile birlikte bu değer ortalama 2 mg/L'ye çıkar. Kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Sağlıklı bireylerin % 90'ında <3 mg/L olarak saptanır. CRP düzeyi inflamasyondan 6 saat kadar sonra >5 mg/L olur, 48-72 saatte maksimuma seviyeye yükselir. Orta-ciddi ağırlıktaki enfeksiyonlarda 6 saat içinde 50-100 mg/L gibi yüksek değerlere ulaşabilir. Sağlıklı insanlarda görülen 2-10 mg/L arasındaki CRP düzeyleri "metabolik inflamatuvar durum" olarak adlandırılır. Sigara, üremi, kardiyak iskemi gibi non enfeksiyöz inflamatuvar nedenler bu duruma yol açabilir (50,51).

CRP hem inflamatuvar hem antiinflamatuvar etki göstermekle birlikte hangi etkinin daha baskın olduğu bilinmemektedir. İnflamatuvar etki olarak makrofajlardan sitokin salınımının artırılması, İL-6 reseptörünün ve doku faktörü salınımının artırılması sayılabilir. Endotel hücrelerinden "vascular cell adhesion molecule (VCAM), "intercellular adhesion molecule (ICAM), ve E-selektin ekspresyonunu, monosit kemoatraktan protein (MCP)-1 salgılanmasını uyarır (52,53). Antiinflamatuvar etkisini esas olarak nötrofillerin damar duvarına adezyonun azaltarak yapar. Böylece inflamasyon bölgesine nötrofil geçişi azalmış olur. Ayrıca hücrelerin apoptozunda rol oynar (54).

CRP'nin klinik kullanımını aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- İnflamatuvar bir durum için tarama testi olarak
- İnflamatuvar hastalıklarının aktivite durumunu değerlendirmek için
- İnflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısını yapmak için
- Enfeksiyon hastalıklarının tanısında ve takibinde
- Bazı hastalıkların risk tayininde (örneğin; koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi)

CRP inflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşın özgül olmayan uyanlarla da indüklenebilmektedir. Yüksek duyarlılık klinikte yararlı olsa da yoğun bakım hastalarında sakınca olarak yorumlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda akut bakteriyel enfeksiyon bulunmadığı durumlarda da patolojik düzeylerde CRP yüksekliği saptanmıştır (41). Ancak pratikte CRP yüksekliğinin en sık nedeni enfeksiyonlardır. VİP tedavi yanıtının değerlendirilmesinde CRP düzeyinin takibi önerilmektedir. Tedavinin 4. gününde başlangıç düzeyine göre CRP’de %40’tan fazla azalma olması tedaviye yanıtın alındığını göstermektedir (13).

CRP düzeyini etkilen durumlar:

1. CRP’yi belirgin arttıran durumlar

Enfeksiyonlar ve enfeksiyonların allerjik reaksiyonları

- Bakteriyel enfeksiyonlar
- Viral enfeksiyonlar
- Sistemik fungal enfeksiyonlar
- Akut romatizmal ateş
- Eritema nodosum

Enflamatuvar hastalıklar

- Romatoid artrit
- Sistemik vaskülitler
- Juvenil kronik artritler
- Spondiloartropatiler
- Ailevi akdeniz ateşi
- Crohn hastalığı
- Polimiyaljiya romatika

Maligniteler

- Lenfoma
- Karsinom
- Sarkom

Nekrozun olduğu durumlar

- Tümör nekrozu

- Miyokard infarktüsü
- Akut pankreatit

Travma

- Cerrahi
- Yanık
- Kırık

2. CRP'yi hafif arttıran kronik durumlar

- Diyabetes mellitus
- Şişmanlık
- Metabolik sendrom
- Sigara içimi
- Periodontal hastalık
- Oral kontraseptif tedavi
- Oral hormon replasman tedavisi

3. CRP'nin artmayabileceği inflamatuvar hastalıklar

- Skleroderma
- Ülseratif kolit
- Dermatomyozit
- Sistemik lupus eritematozus
- Graft versus host hastalığı
- Lösemi

4. CRP'yi azaltan kronik durumlar

- Statinler
- Alkol alımı
- Egzersiz

PCT: PCT, tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanan kalsitoninin öncü maddesi olan, 116 aminoasitten oluşan ve ağırlığı 13 kilodalton olan bir proteindir. İlk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Hormon aktivitesi yoktur ve normalde plazmada saptanmamaktadır. PCT konak cevabını gösteren bir belirteçdir. Üretimini tetikleyen majör neden enfeksiyonlar olmak üzere doku inflamasyonuna neden

olan her şey PCT üretimini artmasına neden olur. İnflamasyon ve enfeksiyon sırasında karaciğer, akciğer, pankreas, intestinal sistem gibi birçok organdan sentezlendiği bilinmesine rağmen mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (55,56). Üretimi endotoksinler veya enfeksiyona yanıt olarak sentezlenen proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler (örneğin; İnterlökin 1 (İL-1), İnterlökin 6 (İL-6), Tümör nekrozu faktörü α (TNF- α) gibi) ile sağlanır. Bakteriyel endotoksinler ve TNF- α en güçlü uyaranlardır. CRP ile karşılaştırıldığında; enfeksiyonun ve sepsisin ciddiyeti ile PCT düzeylerinin daha korele seyrettiği ve klinik gidişi daha iyi öngördüğü bildirilmektedir (57). PCT düzeyi bakteriyel enfeksiyonların yaygınlığı ve şiddeti ile ilişkilidir. Bakteriyel enfeksiyon tanısında PCT ve CRP düzeylerinin karşılaştırıldığı bir meta analizde bakteriyel enfeksiyonu, enfeksiyon dışı sistemik inflamasyona yol açan nedenlerden ayırt etmede PCT düzeyi CRP düzeyinden daha anlamlı bulunmuştur (58).

Enfeksiyonun ağırlığının belirlenmesinde, prognoz tayininde ve tedavi yanıtının izlenmesinde PCT düzeyi yol göstericidir. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklarda belirgin bir PCT artışı saptanmaz. Viral enfeksiyonlar sırasında artan İFN- γ , PCT üretimini baskıladıği için viral ve bakteriyel enfeksiyon ayırımında da yardımcı olmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda duyarlılığının CRP'den yüksek, özgüllüğünün ise CRP ile benzer olduğu gösterilmiştir. CRP, lökosit sayımı gibi inflamasyon yanıt parametrelerine göre ciddi enfeksiyon ve sepsis konusunda daha erken ve daha iyi bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı bireylerde düzeyi < 0.1 ng/ml olan PCT inflamasyondan 4 saat sonra artmaya başlar, 6 saat içinde pik yapar. Yarı ömrü 25-30 saat kadardır. Yarı ömrü CRP'den daha kısa olduğu için antibiyotiğe yanıtın daha iyi takibini sağlar (58-62). Klinikte 48 saatlik seri ölçümleri ile antibiyotik tedavisine başlama kararının verilmesinde oldukça yol göstericidir (62). Düşük PCT düzeylerinde ($< 0,25$ μ /L) antibiyotik tedavisi başlanması önerilmezken, $\geq 0,25$ μ /L ve $< 0,5$ μ /L düzeylerinde olası bakteriyel enfeksiyon riski nedeniyle antibiyotik tedavisi önerilmektedir. $\geq 0,5$ μ /L düzeylerinde ise güçlü bir öneride bulunmaktadır (60,64).

Sepsis için sınır değeri 2 ng/ml, septik şok için ise 11,6 ng/ml olarak belirlenmiştir (65).

Toplum kökenli pnömoni, HGP, VİP tedavisine cevabın monitörizasyonu için PCT sıklıkla kullanılmaktadır. Tedavi başladıktan sonraki 24 saat içinde PCT düzeyinde % 30 düşme olması tedaviye yanıt alındığını, yükselme olması ise tedavi değişikliğinin gerektiğini gösterir (66). PCT kullanımı ile gereksiz antibiyotik kullanımının, aynı zamanda tedavi süresinin de kısaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (67). Christ-Crain ve arkadaşlarının toplum kökenli pnömoni olguları ile yaptıkları bir çalışmada PCT takibi ile tedavi süresinin 12 günden 5 güne düştüğü ve antibiyotik kullanım süresinin % 65 azaldığı saptanmıştır (68).

Duflo ve arkadaşlarının VİP tanısı konulan olgularla yaptıkları bir çalışmada ise PCT düzeyinin VİP'in erken tanısında ve prognoz tayininde faydalı olduğu gösterilmiştir (69). Luyt ve arkadaşlarının çalışmasında VİP hastaları için tedavinin 1. gününde PCT düzeyinin > 1 ng/ml, 3. gününde > 1,5 ng/ml, 7. gününde > 0,5 ng/ml olması kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (70). Hillas ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada ise VİP tanısı alan olgularda 1.-4. ve 7. günlerde ölçülen CRP ve PCT düzeylerinde azalma olmasının sağkalımı öngördüğü gösterilmiştir (71). Güncel çalışmalarda PCT düzeyi takibinin VİP tanısından çok tedavi yanıtı ve süresini öngörmek için kullanımının daha uygun olduğu yönünde sonuçlar bildirilmektedir (72,73).

Kopeptin: Arginin-vazopressin (AVP), hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nükleusundan salgılanan, hipofizde depolanan bir hormondur. Salınımı osmotik ve non-osmotik uyaranlara yanıt olarak AVP içeren granüllerin ekzositozu yolu ile olur. Asidoz, hipovolemi, hipotansiyon, hipoksi, hiperosmolarite, enfeksiyonlar AVP salınımını uyaran başlıca faktörlerdir. Ayrıca hipotalamik nörotransmitterler, nöropeptidler, asetil kolin, histamin, bradikinin, anjiotensin II gibi hormonlar, morfin, nikotin, trisiklik antidepresanlar, kemoterapötik ajanlar, antikonvülzanlar gibi ilaçlar, bulantı, kusma, ağrı, hipoglisemi gibi durumlar da salınımında rol oynar (74).

AVP birçok hastalığın patogeneğinde rol almaktadır. Esas görevi vücut sıvılarının osmolaritesini düzenlenmektir. Böbrekteki toplayıcı kanal hücrelerinin suya geçirgenliğini arttırarak suyun geri emiliminin arttırır, idrarın konsantre edilmesini sağlar, idrar osmolaritesinin plazma osmolaritesinden daha yüksek olmasına neden olur. Antidiüretik etki için gereken konsantrasyonlarının üzerinde de vazokonstrüksiyona neden olur. Arterioller ve kapiller damarlar bu etkiye karşı oldukça duyarlıdır. Benzer şekilde AVP'nin yüksek dozlarında barsak, uterus gibi diğer düz kaslarda da kasılmalara neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca, hipotalamohipofizer portal damar yolu ile ön hipofize taşındığı ve hipotalamo-hipofizer adrenal aksın regülasyonunda rol oynadığı bildirilmektedir (75).

AVP pulsatil salgılandığı, unstabil olduğu ve plazmadan hızlıca uzaklaştırıldığı için ölçümü zorlaşmakta ve rutin kullanımı mümkün olmamaktadır. Kopeptin ilk defa Holwerda tarafından 1972'de tanımlanan lösinden zengin kor segmentine sahip glikozillenmiş 39 aminoasitlik uzun bir peptittir (76,77). AVP ve kopeptin 164 aminoasit içeren aynı prekürsör peptid olan pre-provazopressinden oluşurlar. Bu peptid; AVP, nörofizin 2, sinyal peptidini ve kopeptini içerir. Kopeptin proAVP'nin C terminal parçasıdır. AVP'nin aksine oda sıcaklığında serum veya plazmada uzun süre stabil kalan bir moleküldür ve seviyesinin ölçülmesi kolaydır (7,78).

Kopeptinin plazma konsantrasyonları ile AVP üretiminin yakın benzerlik gösterdiği tespit edilmiş ve kopeptinin kortizole göre endojen stres seviyesini daha iyi yansıttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kopeptin seviyeleri ile hastalık şiddeti ve klinik sonlanım arasında pozitif ilişki olması nedeniyle hastalıklarda kopeptinin prognostik bir marker olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür (76). Diabetes insipitus, SIRS, sepsis, kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, alt solunum yolu enfeksiyonları kopeptin ile ilişkili çalışmaların yapıldığı başlıca hastalıklardır (7-9,12,77). Sepsis ve SIRS tanısı ile takip edilen hastaların plazma kopeptin seviyeleri sağlıklı kişilere göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (79). Morgenthaler ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sepsisin şiddeti ile birlikte kopeptin seviyelerinin artış gösterdiği saptanmıştır (7). Benzer şekilde Müller ve arkadaşları tarafından

yapılan çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda sağlıklı kişilere göre kopeptin seviyesi yüksek bulunmuş ve pnömoni ağırlık skoru (PSİ) arttıkça kopeptin seviyesinin de artmakta olduğu gösterilmiştir (80). Krüger ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada toplum kökenli pnömoni olgularında hastalığın ağırlığı ile birlikte kopeptin seviyesinin arttığı, prognozu göstermede CRP ve kan lökosit sayımından daha değerli olduğu yönünde görüş bildirilmiştir (81). Seligman ve arkadaşları tarafından VIP olguları ile yapılan çalışmada sepsis ağırlığı ve mortalite oranını belirlemede kopeptinin biyolojik belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (12). Bütün bu çalışmalar değerlendirildiğinde, kopeptinin pnömoni risk sınıflamasında da bir biyolojik belirteç olarak kullanılması gündeme gelmiştir.

2.6.4. Skorlama sistemleri:

Yoğun bakım ünitelerinde skorlama sistemleri yoğun bakım tedavisi gerektiren hasta gruplarını tanımlamak, hastaların klinik sonuçlarını öngörmek, tedavisini düzenlemek ve takip etmek, yoğun bakım ünitelerini performans açısından birbiri ile kıyaslamak için kullanılır. Skorlama sistemleri başlıca üç bölümde incelenebilir:

1. **Fizyolojik rezervi belirlemek için kullanılan skorlar:** Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirilmesi (APACHE), APACHE II, basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru 2 (SAPS 2), vs.
2. **Organ sistem disfonksiyonları belirlemek için kullanılan skorlar:** Ardışık organ yetersizliği değerlendirmesi (SOFA), multipl organ disfonksiyonu sendromu (MODS), lojistik organ disfonksiyonu skoru (LODS), vs.
3. **Hastalığın ciddiyetini belirlemek için kullanılan skorlar:** Pnömoni için CURB (C=Konfüzyon, U=BUN >20 mg/dl, R=Solunum sayısı \geq 30/dak, B=Kan basıncı sistolik <90 mmHg veya diastolik \leq 60 mmHg), CURB-65 (C=Konfüzyon, U=BUN >20 mg/dl, R=Solunum sayısı \geq 30/dak, B=Kan basıncı sistolik <90 mmHg veya diastolik \leq 60 mmHg, 65=Yaş \geq 65), PSİ, vs.

APACHE II skoru: İlk kez 1981 yılında Knaus ve arkadaşları tarafından geliştirilen APACHE skoru, surveyin tahmin edilmesinde en sık kullanılan

yöntemdir. APACHE skorunun revize edilerek basitleştirilen versiyonu olan APACHE II skoru, rutin olarak ölçülen 12 fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumuna dayalı bir skorlama sistemidir. Kabul edilen parametreler, hastanın yoğun bakıma kabul edildikten sonraki 24 saat içindeki en kötü değerleridir. APACHE II skoru, yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda hastalığın şiddetini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılır. Skor aralığı 0-71 arasında olup yüksek skor ile mortalite arasında yakın ilişki bulunmaktadır (82,83).

SOFA: İlk kez 1994 yılında Avrupa Yoğun Bakım ve Acil Tıp Topluluğu'nun konsensus konferansı sırasında geliştirilmiştir. Başlangıçta sepsis ilişkili organ yetersizlik değerlendirme skoru olarak adlandırılmıştır. Ancak septik olmayan hastalara da uygulanabileceği görüldüğünden “Ardışık organ yetersizliği değerlendirme” olarak yeniden adlandırılmıştır. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda prognozu değerlendirmek için uzun süredir kullanılmaktadır. Solunum, kardiyovasküler, hepatik, santral sinir sistemi, koagülasyon ve renal sistem olmak üzere 6 organ sistemi esas alınarak düzenlenmiştir. Organ disfonksiyonu derecesine göre hastalığın şiddetini belirler. İlk 24 saat içindeki en kötü değerler kaydedilir ve normal fonksiyon için 0, en kötü fonksiyon için 4 puan verilerek hesaplanır. Minimum skor 0 iken maksimum skor 24'tür. Skor arttıkça mortalite oranı da artar (84,85).

Klinik pulmoner enfeksiyon skoru (KPİS): Pugin ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu skorlama sisteminde; vücut ısısı, lökosit sayısı, trakeal sekresyonların karakteri ve hacmi, arteriyel oksijenasyon, akciğer grafisi, trakeal aspirat gram boyama ve kültür sonuçlarına göre 0-12 arasında değişen bir puanlama sistemi ile değerlendirme yapılmaktadır. Yaptıkları çalışmada KPİS \geq 6 olmasının VİP tanısını belirlemede % 93 duyarlılık ve % 100 özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır (86). Papazian ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada KPİS \geq 6 olmasının VİP tanısını belirlemede duyarlılığı % 72, özgüllüğü % 85 olarak saptanmıştır (87). Postmortem olarak yapılan diğer çalışmalarda aynı eşik değer ile KPİS'in % 72-77 duyarlılık, % 42-85 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (28,33,88). Ancak bu skorlama sistemi nonspesifik olması nedeniyle tanıda tek başına kullanılamamaktadır. Asıl kullanım alanı tedavinin

değerlendirilmesi ve yönlendirilmesi aşamasındadır. KPİS'in 6'nın altına düşmesi, PaO₂/FiO₂ oranının düzelmesi tedaviye yanıtın ve prognozun iyi olduğunu gösterir (89,90).

Tablo 2. Klinik pulmoner enfeksiyon skoru (KPİS)			
Değişkenler	0 puan	1 puan	2 puan
Vücut sıcaklığı (°C)	≥ 36.1, ≤ 38.4	≥ 38.5, ≤ 38.9	≥ 39, ≤ 36
Lökosit sayısı (µ/L)	≥ 4000, ≤ 11000	< 4000, > 11000	
Sekresyon	Yok	Pürülan olmayan sekresyon	Pürülan sekresyon
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 üreme var	Orta ya da daha fazla üreme var (Gram boyamada saptananla aynı mikroorganizma ürerse 1 puan daha eklenir.)	

Farktoux ve arkadaşları KPİS sistemine gram boyamanın ilave edilmesinin tanısal duyarlılık ve özgüllüğü arttırdığını belirtmişlerdir (91). Bununla birlikte Rea-Neto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bakteriyolojik incelemelerin KPİS sistemine eklenmesinin tanısal duyarlılık ve özgüllüğü arttırmadığı sonucuna varmışlardır (92). 1999-2010 yılları arasında yapılan çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde KPİS'in duyarlılığı % 33-97, özgüllüğü % 42-100 olarak saptanmıştır (93).

2.7. Ayırıcı Tanı

VİP ayırıcı tanısında; maligniteler, altta yatan hastalıkların akciğer tutulumları ve uygulanan tedavilerin akciğer tutulumları gibi patolojiler

bulunmaktadır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar aşağıdaki gibi özetlenebilir (13,14,93):

1. **Altta yatan hastalıkların akciğer tutulumları:** Kollajen vasküler hastalıklar, lenfoma, lösemi, metastazlar
2. **Tedavi yöntemleri ile ilişkili olanlar:** Kardiyak akciğer ödemi, oksijen toksisitesi, radyasyon pnömonisi, ilaca bağlı pnömoni, alveoler hemoraji
3. **Yeni malign oluşumlar:** Kaposi sarkomu, tedavi sonrası lenfoma, bronko-alveoler kanser
4. **Diğer nedenler:** ARDS, pulmoner emboli, atelektazi, gastrik asit aspirasyonu, akciğer kontüzyonu, nonspesifik interstisyel pnömoni, ventilatör ilişkili trakeobronşit, hastanede gelişen trakeobronşit

VİP tanısında akciğer grafisinin yeterli olmadığına dair kanıtların artması, radyografi tekniğiyle ilgili merkezler arasında değişkenlik bulunması, radyolojik bulguların değerlendirilmesinde kişisel farklılıklar olması nedeniyle “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)” tarafından Ocak 2013’te sürveyansta kullanılan olgu tanımları güncellenerek akciğer grafisi tanı kriteri olmaktan çıkartılmış, PEEP ve/veya inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO₂) düzeylerinde anlamlı artışla tanımlanan oksijenlenme bozukluğu tanıda belirleyici olmuştur. Olgu tanımları 18 yaş üzerindeki hastalar için geçerli olmakla birlikte klinik tanı ve tedavi süreçlerinde kullanılmak üzere oluşturulmuştur ve sadece sürveyans için kullanılır. Güncellenen olgu tanımlarında “Ventilatörle İlişkili Olay (VİO)” başlığı altında; “Ventilatörle İlişkili Durum (VİD)”, “Enfeksiyona Bağlı Ventilatörle İlişkili Komplikasyon”, “olası VİP” ve “yüksek olası VİP” gibi tanımlar bulunmaktadır (94). Mekanik ventilasyon desteğindeki hastalarda gelişen pnömoni, ARDS, atelektazi, pulmoner ödem gibi önlenebilir komplikasyonların tamamı VİO tanımı altında toplanmıştır.

Ventilatörle İlişkili Durum (VİD): Mekanik ventilatör desteğindeki hasta; PEEP ve FiO₂ değerlerinin bozulmaya başladığı günden önce en az 2 gündür stabil seyrediyor ve minimum günlük PEEP ve FiO₂ değerleri açısından düzelme gösteriyor ise “bazal iyilik hali” olarak tanımlanır. VİD tanımı için;

bazal iyilik hali olan bir olguda aşağıdaki oksijenlenmenin bozulduğunu gösteren kriterlerden en az birisi bulunmalıdır:

1. Günlük minimum FiO₂ düzeyinde ≥ 0.20 (20 puan) artış olması ve bu artışın en az 2 gün devam etmesi
2. Günlük minimum PEEP düzeyinde ≥ 3 cmH₂O artış olması ve bu artışın en az 2 gün devam etmesi

Enfeksiyona bağlı ventilatörle ilişkili komplikasyon: Bu tanım için en az 3 gündür mekanik ventilasyon desteğinde olan bir hastada oksijenlenmenin bozulduğu gün (veya sonraki 2 gün içinde) aşağıdaki kriterlerden en az ikisi karşılanıyor olmalı:

1. Ateş $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$ veya lökosit sayısı $\geq 12000/\text{mm}^3$ veya $\leq 4000/\text{mm}^3$ olması
2. Yeni bir antimikrobiyal tedavi başlanmış ve en az 4 gün devam edilmiş olması

Olası ventilatör ilişkili pnömoni: Mekanik ventilasyon desteğinin 3. günü ve sonrası için geçerli olmak koşuluyla, oksijenlenmenin bozulduğu gün (veya sonraki 2 gün içinde) aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalı:

1. Pürülan solunum yolu sekresyonu (akciğerler, bronşlar veya trakeadan gelen sekresyonu tanımlar ve mikroskopun 100x büyütmesinde ≥ 25 nötrofil ve ≤ 10 epitel görülmüş olmalı veya yarı kantitatif sonuç veren laboratuvarlar için bu değerlere denk bir sonuç verilmiş olmalı)
2. Balgam, ETA, BAL, akciğer dokusu veya PSB örneğinin kalitatif, yarı kantitatif ve kantitatif kültüründe anlamlı üreme olması (oral veya solunum yolu flora bakterileri, koagülaz negatif stafilokoklar, *Candida* türleri ve mayalar, enterokok türleri izole edilirse kültür anlamlı olarak kabul edilmez. Akciğer doku kültüründe ise her üreme anlamlı kabul edilir.)

Yüksek olası ventilatör ilişkili pnömoni: Mekanik ventilasyon desteğinin 3. günü ve sonrası için geçerli olmak koşuluyla, oksijenlenmenin bozulduğu gün (veya sonraki 2 gün içinde) aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalı:

1. Pürülan solunum yolu sekresyonu (olası VİP için tanımlandığı şekilde) ve aşağıdakilerden biri:

- Pozitif ETA kültürü, $\geq 10^5$ cfu/ml veya eşdeğer semikantitatif sonuç
- Pozitif BAL kültürü, $\geq 10^4$ cfu/ml veya eşdeğer semikantitatif sonuç
- Pozitif akciğer dokusu kültürü, $\geq 10^4$ cfu/ml veya eşdeğer semikantitatif sonuç
- Pozitif PSB kültürü, $\geq 10^3$ cfu/ml veya eşdeğer semikantitatif sonuç

2. Aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması:

- Pozitif plevral sıvı kültürü (Örnek torasentezle veya toraks tüpü yerleştirilirken alınmış olmalı. Sonradan göğüs tüpünden alınan örnek kabul edilmez.)
- Pozitif akciğer histopatolojisi
- *Legionella* spp. için tanısal testlerde pozitiflik
- Solunum yolu sekresyonlarında influenza virus, respiratuar sinsityal virüs (RSV), adenovirus, parainfluenza virus, rhinovirus, insan metapneumovirus ve coronavirus pozitifliği

2.8. Tedavi

VİP’de erken ve uygun tedavi yaklaşımı mortalitenin azaltılmasında etkili olduğundan, en kısa sürede tanı konulması ve etyolojik ajanın saptanması için gerekli örnekler alındıktan sonra uygun ampirik tedavinin başlanması gerekmektedir (95,96). Uygunsuz tedavi ile mortalitenin arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (97-99). Ampirik tedaviye başlandıktan 24-48 saat sonra hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile mikrobiyolojik sonuçları değerlendirilerek de-eskalasyon yapılmalıdır. Böylece antibiyotik tedavisinin en kısa sürede sonlandırılması ve gereksiz antibiyotik kullanımına bağlı direnç gelişiminin önlenmesi, aynı zamanda maliyetin azalması sağlanacaktır (14).

VİP tedavisi konusunda uygun antibiyotik seçimi ve tedavi süresi hakkında fikir birliği bulunmamaktadır. Bunun başlıca nedenleri; tanı için

uygun kriterlerin kesin olarak tanımlanmamış olması, solunum sisteminin kolonize olması, pnömoni ile kolonizasyon arasındaki ayrımın yapılma zorluğu, kültürde üretilen patojen mikroorganizmaların üst solunum yollarında kolonize olan bakterilerden oluşması gibi durumlardır. Daha önce antibiyotik kullanmış olan hastalarda etken bakteriler tedavide kullanılan antibiyotiklere dirençli olabilir veya alınan örneklerde birden fazla patojen etken tanımlanabilir (100,101).

Ampirik antibiyotik tedavisi VİP başlangıç zamanı ve hastanın çok ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon riskine göre belirlenmektedir. Başlangıç tedavi rejimleri her hastanenin ve her yoğun bakım ünitesinin kendi floraları ve kendi antibiyotik duyarlılık paternlerine göre seçilmelidir (102).

Güncel kılavuzlar incelendiğinde, çok ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon gelişimi için risk faktörü bulunmaması durumunda erken başlangıçlı VİP tedavisine; *S. pneumonia*, *H. influenza*, MSSA ve antibiyotiklere duyarlı gram negatif enterik basilleri kapsamak için seftriakson, kinolon (levofloksasin, moksifloksasin, siprofloksasin), ampisilin sulbaktam veya ertapanem ile başlanması, *L. pneumophila* kuşkusuna varsa kinolon veya azitromisin kullanılması önerilmektedir. Öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü olan erken başlangıçlı VİP olgularında kullanılacak antibiyotikler aminoglikozit (amikasin, gentamisin, tobramisin) veya kinolon grubu ile anti psödomonal etkili beta laktam antibiyotiklerden seçilmelidir. Bu grupta MRSA, *A. baumannii* gibi etkenler bulunmamaktadır.

Çoklu ilaca dirençli bakteriler için risk faktörü bulunanlarda ve geç başlangıçlı VİP olgularında; antibiyotik spektrumu genişletilerek MRSA, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, ESBL ve karbapenemaz pozitif enterobakterleri (*Klebsiella* spp., *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp.) kapsayacak şekilde antipsödomonal sefalosporinler (sefepim veya seftazidim), antipsödomonal karbapenemler (imipenem veya meropenem), beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü (piperasilin-tazobaktam) ve antipsödomonal kinolon (siprofloksasin veya levofloksasin) kombinasyonu veya aminoglikozit ve linezolid/vankomisin kombinasyonu ile başlanmalıdır (13,14,19).

Seçilen antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri göz önüne alınmalıdır. Örneğin; aminoglikozitler pnömoni nedeniyle gelişen düşük pH değerlerinde inaktive olabilirler ve solunum yolu sekresyonlarına penetrasyonları düşüktür. Bu yüzden VIP’te asla monoterapi olarak kullanılmazlar, dirençli patojenler ile meydana gelen enfeksiyonların kombinasyon tedavilerinde yer alırlar (103). Konsantrasyona bağlı bakterisidal etkileri ve postantibiyotik etkileri nedeni ile günde tek doz olarak uygulanırlar. Yan etkileri nedeniyle ileri yaş ve böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda dikkatli kullanılmalıdırlar. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında ortak direnç mekanizmalarını indüklemesi nedeniyle karbapenem ve kinolon kombinasyonundan kaçınılmalıdır. (13,14).

Çoğu hastada yeterli klinik yanıtın görülmesi için 6-7 gün gibi bir süre gerekmektedir. Geleneksel olarak hastaların çoğu 10-14 günlük tedaviler almaktadır. *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* gibi etkenlerin görülmediği olgularda, klinik yanıt iyi ise ve KPİS 7’nin altındaysa tedavi 7 güne kadar kısaltılabilir. *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. dirençli bakterilerle gelişen pnömonilerde, immünsupresyon, malnütrisyon, kaviteleşme, nekrotizan pnömoni, multilober tutulum gibi durumlarda 14-21 günlük tedavi süreleri önerilmektedir (13,14,103-105).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma; İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.09.2014 tarih ve 152 sayılı kurul kararı ile onay alındıktan sonra, prospektif olarak İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin 22 yataklı olan üçüncü seviye anestezi yoğun bakım ünitesinde Aralık 2014 ile Temmuz 2015 tarihleri arasında gerçekleştirildi. VİP (ventilatör ilişkili pnömoni) tanısı konulan hastaların takibinde rutin olarak kullanılan enfeksiyon belirteçlerinin ve yeni bir enfeksiyon belirteci olan kopeptinin, ayrıca yoğun bakım ünitelerinde kullanılan skorlama sistemlerinin tedavi takibinde ve mortalite öngörüsündeki değerinin araştırılması, tedavi yanıtını daha kısa sürelerde öngörerek tedavi süresinin kısaltılması; böylelikle maliyetin, yan etkilerin ve aynı zamanda direnç gelişiminin azaltılması amaçlandı. Çalışma İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırma Proje Destekleme Komisyonu tarafınca desteklenmiştir. Etik kurul onay yazısı ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ekte sunulmuştur.

3.1. Olgu Seçimi

Enfeksiyon hastalıkları vizitinde tarafımızca VİP tanısı konulan, 18 yaş üzerinde olan 50 olgu çalışmaya dahil edildi. 18 yaşından küçük olan, kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsü, akut iskemik inme, diyabetes insipitus öyküsü olan, yoğun bakımda 7 günden önce ölen veya başka kliniğe nakil edilen olgular çalışmaya alınmadı. Çalışmaya katılan olguların yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alındı.

3.2. Olgulara ait özellikler

Olguların demografik verileri (ad, soyad, yaş, cinsiyet), yatış tanısı, yatışta hangi grup olgu olduğu (medikal grup, cerrahi grup, travma grubu), ek hastalıkları, yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, vital bulguları, akciğer grafisindeki yeni infiltrasyon alanları, endotrakeal aspirat (ETA) kültürü ve kan kültürü sonuçları kaydedildi. Olgularda oksijenasyon indeksi olarak yatak başında oksijen değişiminin değerlendirilmesinde kullanılan Horowitz oranı

(Parsiyel arteriyel oksijen basıncı(PaO₂)/FiO₂) hesaplanarak < 240 ya da > 240 olarak kaydedildi. Olguların toplam antibiyoterapi süreleri, mortaliteleri, varsa akciğer dışındaki enfeksiyon kaynak alanları kaydedildi.

3.3. VİP tanısı

VİP tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu (14):

- İnvaziv mekanik ventilasyon desteği başladıktan en erken 48 saat sonra, akciğer grafisinde yeni ortaya çıkan ya da progresyon gösteren infiltrasyon saptanan olgularda; aşağıdaki kriterlerden az ikisinin bulunması:
- Ateş (> 38°C) veya hipotermi (< 36°C),
- Lökositoz (> 10.000/mm³) veya lökopeni (< 4000/mm³),
- Makroskopik olarak pürülan trakeal sekresyon

Mekanik ventilasyonun ilk 4 günü içerisinde gelişen pnömoniler erken başlangıçlı VİP, 5. gün ve sonrasında gelişen pnömoniler geç başlangıçlı VİP olarak tanımlandı (14).

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan her olgudan endotrakeal aspirat (ETA) kültürü ve en az iki set kan kültürü gönderildi. Alınan materyallerin kültür çalışmaları, üreyen mikroorganizmaların kantitatif kültür işlemleri ve identifikasyonu hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. ETA örneklerinin gram boyama yöntemi ile preparatı hazırlanarak epitel ve lökosit varlığı, etken mikroorganizma morfolojisi değerlendirildi. Alınan ETA sıvıları için kanlı agar, çikolata agar, Eozin Metilen Blue (EMB) agar kullanıldı. Kantitatif kültürde anlamlı üreme olan ($\geq 10^5$ cfu/ml) olgulara VİP tanısı konuldu. Etkenlerin antibiyogramları Antimikrobiyal Duyarlılık Testi ile ilgili Avrupa Komitesi (EUCAST) kriterleri doğrultusunda yapıldı. Aynı kültürde birden fazla bakteri türü izole edildiğinde her biri için ayrı koloni sayımı yapılarak değerlendirme yapıldı. Anlamlı üreme olanların Phoenix™-100 otomatize sisteminde (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, USA) identifikasyonları yapıldı. Kan kültürleri için olgulardan 8-10 ml kan usulüne uygun olarak hemokültür şişelerine alındı. Bir hafta süreyle

BACTEC Fx tam otomatize kan kültürü sisteminde (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, USA) inkübe edildi, pozitif olanlardan kanlı agar ve EMB agara pasaj yapılarak Phoenix™-100 otomatize sisteminde (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, USA) identifikasyonu yapıldı. Kültür antibiyogramda en az üç farklı grup antibiyotiğe orta düzeyde duyarlılık ya da direnç saptanması durumunda etken “çoklu ilaca dirençli” olarak tanımlandı.

3.4. Olgu izlemi ve takip edilen parametreler

VİP tanısı konulan olguların laboratuvar parametreleri ve klinik durumları 0, 4 ve 7. günlerde değerlendirildi. Tedavi takibi için lökosit sayımı, sedimentasyon, CRP, PCT, kopeptin düzeyi, APACHE II (Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirilmesi) skoru, SOFA (Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi) skoru, KPİS (Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skoru), Horowitz oranı, vazopressor ihtiyacı, vital bulgular, sekresyon durumu gibi parametreler kullanıldı. Tanı konulan ilk gün içerisinde kan biyokimya parametreleri (total ve direkt bilirubin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, albümin, üre, kreatinin), tam kan sayımı, arter kan gazı değerleri ölçülerek kaydedildi. APACHE II ve SOFA skorunu oluşturan değişkenlerden standart değerlere göre en fazla sapma gösterenleri alınarak skorlar hesaplandı, KPİS hesaplandı ve kaydedildi. Antibiyoterapinin 4. ve 7. günlerinde skorlar ve Horowitz oranları tekrar hesaplanarak kaydedildi. Vital bulgular da aynı günlerde tekrar edildi. Takip amacı ile tedavinin 0, 4 ve 7. günlerinde rutin olarak gönderilen lökosit sayımı, sedimentasyon, CRP, PCT değerleri kaydedildi. Kopeptin düzeyi ölçümü için bu günlerde ek olarak 8-10 ml venöz kan örnekleri steril koşullarda jelli düz tüplere (Vacuette, Greiner Bio-one, Avusturya) alınarak 4000 rpm’de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Serum kısımları pasteur pipeti yardımı ile ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri - 80°C’de deep-freezer dolapta temiz ve kuru eppendorf tüplerde ölçüm gününe kadar saklandı. Hemolizli ve lipemik numuneler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların örnekleri çalışılacağı gün derin dondurucudan alınarak çözündürüldü. CPP antikoru ile kaplı kuyucuklara hasta serumu pipetle sağıtıldı. Her kuyucuğa biotin işaretli antikor ve streptavidin

işaretili HRP enzimi eklenerek, bir saat boyunca 37°C’de inkübe edildikten sonra, 5 kez 350 mikrolitre yıkama solüsyonuyla yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra, 37°C’de karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. ELİSA plate okuyucuda 450 nm’de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELİSA yöntemi için Biotek (ELx800, USA) yarı otomatik ELİSA cihazında CPP ELİSA kiti (YH-biosearch, Shanghai, China) kullanıldı. Elde edilen bütün veriler bilgisayarda oluşturulan dosyaya kaydedildi.

3.5. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi

VİP tanısı konulan tüm olgulara kültürleri alındıktan sonra uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Kültür antibiyogram sonuçlarına göre gerekli olgularda tedavi düzenlemesi yapıldı. Kültürde üreyen mikroorganizmanın, başlanmış olan ampirik antibiyotik tedavisindeki antibiyotiklerden en az birine hassas olması durumunda, başlanan tedavi uygun olarak kabul edildi ve tedavi yanıtı değerlendirilinceye kadar bu tedaviye devam edildi.

Başlanmış olan veya değiştirilen antibiyoterapinin 72. saatinden itibaren, ek bir antimikrobiyal tedaviye ihtiyaç olmadan aşağıdaki kriterlerden en az birisinin karşılanması “olumlu tedavi yanıtı” olarak değerlendirildi (13,14):

- Vücut sıcaklığının 36-37.5°C aralığında seyretmesi
- Sekresyonların ve endotrakeal tüp içi aspirasyon sıklığının azalması
- Lökosit, CRP, PCT düzeylerinde azalma
- Vazopressör ihtiyacının azalması

Bu kriterlerin bulunmaması durumu, “olumsuz tedavi yanıtı” olarak değerlendirilerek gerekli tedavi değişiklikleri yapıldı.

3.6. İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics Version 22.0 paket programında yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson’un ki-kare testi ve Fisher’in kesin ki-kare testi, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna göre gruplar arasında

karşılaştırılmasında bağımsız örnek t testi ve Mann Whitney U istatistiksel analizleri kullanıldı. Skorların ve laboratuvar parametrelerinin mortaliteyi tahmin güçleri ROC analizi ile değerlendirildi, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya; Aralık 2014 ve Temmuz 2015 tarihleri arasında, yaşları 19 ile 90 arasında değişen toplam 50 hasta alındı. Hastaların 33'ü erkek, 17'si kadındı. Olguların ortalama yaşı $60,3 \pm 19,5$ olarak saptandı. İncelemeye alınan erkek ve kadın olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,279$).

Hastaların % 76'sı geç VİP olgularından oluşmaktaydı. Tedavi süreleri 8-35 gün (ortalama $16,1 \pm 5,9$) arasında değişen olguların 29'u (% 58) mortal sonuçlandı. Olumlu tedavi yanıtı 32 hastada saptandı. Tablo 3'te olgu gruplarının özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 3. Olguların tanı, eksitus, çoklu ilaca direnç, tedavi uygunluğu ve yanıtı, VİP oranları ile tedavi sürelerinin dağılımı

		n	%
Tanı	Medikal	27	54,0
	Cerrahi	21	42,0
	Travma	2	4,0
Eksitus	Evet	29	58,0
	Hayır	21	42,0
Çoklu ilaca direnç		32	64,0
Tedavi uygunluğu	Uygun	28	56,0
	Uygun değil	22	44,0
Tedavi yanıtı	Var	32	64,0
	Yok	18	36,0
VİP türü	Geç VİP	38	76,0
	Erken VİP	12	24,0
		Ort.±SS	Min.-Max.
Tedavi süresi(gün)		16,12±5,95	8-35

Olguların % 70'inde komorbid hastalık bulunmaktaydı (Tablo 4). En sık saptanan komorbid hastalıklar epilepsi, diyabetes mellitus, alzheimer, koroner arter hastalığı ve hipertansiyondu. Ayrıca 23 (% 65) olguda ise birden fazla komorbid hastalık bulunmaktaydı.

Tablo 4. Komorbidite varlığı ve komorbid hastalıkların dağılımı

	n	%*
Komorbidite	35	70,0
Epilepsi	17	34,0
DM	15	30,0
KAH	10	20,0
HT	10	20,0
Alzheimer	10	20,0
KOAH	4	8,0
KBY	3	6,0
Akciğer ca	2	4,0
BPH	2	4,0
Astım	1	2,0
Bipolar bozukluk	1	2,0
GBM	1	2,0
Over ca	1	2,0
Pankreas ca	1	2,0
MM	1	2,0

Kısaltmalar; DM:Diyabetes mellitus, KAH:Koroner arter hastalığı, HT:Hipertansiyon, KOAH:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBY:kronik böbrek yetmezliği, BPH:Benign prostat hipertrofisi, GBM:Glioblastome multiforme, ca:kanser, MM:Multipl myelom

*23 (% 65) olguda birden fazla komorbid hastalık bulunmaktadır.

Olguların alt solunum yolu örneklerinin kantitatif bakteriyolojik incelemelerinde tüm olgularda etken mikroorganizma üredi. İzole edilen mikroorganizmaların tamamı gram negatif basıldı ve en sık izole edilen mikroorganizma *A. baumannii* (% 54) idi. Diğer en sık izole edilen mikroorganizmalar ise sırasıyla *P. aeruginosa* (% 24) ve *K. pneumoniae* (% 14) oldu. Beş olguda polimikrobiyal üreme saptandı. Olguların 38'inin (% 76) kan kültürlerinde üreme olmadı. Dört (% 8) olguda *A. baumannii*, 2 (% 4) olguda *E. coli*, 2 (% 4) olguda *Pseudomonas spp.* bakteriyemisi saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Trakeal aspirat ve kan kültürü sonuçları dağılımı

	n	%	
Trakeal aspirat kültürü	Acinetobacter baumannii	27	54,0
	Pseudomonas aeruginosa	12	24,0

	Klebsiella pneumoniae	7	14,0
	Escherichia coli	5	10,0
	Proteus mirabilis	2	4,0
	Proteus vulgaris	1	2,0
	Enterobacter aerogenes	1	2,0
	Üreme yok	38	76,0
	Acinetobacter baumannii	4	8,0
	E. coli	2	4,0
	Candida parapsilosis	1	2,0
Kan kültürü	Enterococcus faecalis	1	2,0
	Pseudomonas putida	1	2,0
	Pseudomonas fluorescens	1	2,0
	MSSA	1	2,0
	MRKNS	1	2,0

Kısaltmalar; MSSA:Metisiline duyarlı Staphylococcus aureus, MRKNS:Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok

Olguların % 44'ünde ek enfeksiyon odağı mevcuttu. En sık eşlik eden enfeksiyon üriner sistem enfeksiyonu ve yumuşak doku enfeksiyonuydu (Tablo 6).

Tablo 6. Olguların ek enfeksiyon odaklarının dağılımı

	n	%
Ek enfeksiyon odağı	22	44,0
Üriner sistem enfeksiyonu	6	12,0
Yumuşak doku enfeksiyonu	6	12,0
Peritonit	4	8,0
Bakteriyemi	2	4,0

Üriner sistem enfeksiyonu + Bakteriyemi	1	2,0
Yumuşak doku enfeksiyonu + Bakteriyemi	1	2,0
Yumuşak doku enfeksiyonu + Üriner sistem enfeksiyonu	1	2,0
Fungemi	1	2,0

Tedavi yanıtına göre tedavinin 0, 4 ve 7. günlerinde APACHE II, SOFA, KPİS skorları ile kopeptin, CRP, lökosit sayısı, prokalsitonin ve sedimantasyon değerleri incelendiğinde; tedavi yanıtı olumlu olgularda tedavi sonrası 7. gündeki APACHE II skoru, CRP ve prokalsitonin değerleri tedavi yanıtı olumsuz olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı **düşük** bulundu (sırası ile p=0,017, p=0,007 ve p=0,013). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Tedavi yanıtına göre tedavinin 0, 4, 7. günlerinde APACHE II, SOFA, KPİS skorları ile kopeptin, CRP, lökosit sayısı, prokalsitonin ve sedimantasyon değerleri

	Tedavi yanıtı				p
	Yok		Var		
	Ort.±SS	Min.-Max.	Ort.±SS	Min.-Max.	
APACHE II 0. gün	23,72±4,65	14-32	23,41±5,58	15-36	0,839
APACHE II 4. gün	24,61±4,2	16-32	22,84±6,47	11-37	0,303
APACHE II 7. gün	26,67±5,09	18-36	22,63±5,8	14-35	0,017
SOFA 0. gün	8±2,57	4-15	8,13±3,14	2-16	0,910
SOFA 4. gün	8±1,64	6-11	7,94±3,02	4-15	0,507
SOFA 7. gün	9,06±2,04	6-14	8,53±3,28	4-16	0,322
KPİS(0.gün)	7,22±1,86	3-10	6,53±1,48	4-10	0,142
KPİS(4.gün)	6,83±1,54	3-9	6,03±1,6	3-10	0,053
KPİS(7.gün)	6,56±1,82	3-10	5,94±1,64	3-9	0,261
Kopeptin 0. gün (ng/ml)	5,71±5,24	0,93-25,3	4,99±3,68	0,62-18,7	0,505

Kopeptin 4. gün (ng/ml)	6,48±5,01	0,64-22,04	4,74±4,05	0,27-19,19	0,120
Kopeptin 7. gün (ng/ml)	5,6±4	1,47-14,31	5,05±5,19	0,2-23,93	0,455
CRP 0. gün (mg/L)	17,2±8,91	3,45-32	16,43±9,49	1,22-35,45	0,780
CRP 4. gün (mg/L)	14,78±6,94	2,45-31,22	13,29±8,95	1,65-32	0,544
CRP 7. gün (mg/L)	19,43±11,2	5-43,13	12,03±7,36	0,89-27,47	0,007
Lökosit 0. gün (/mm ³)	15865,56±10248,61	6240-43600	14391,88±9250,65	5110-48440	0,544
Lökosit 4. gün (/mm ³)	14485±8422,73	4240-32660	12177,81±4953,34	4670-23150	0,524
Lökosit 7. gün (/mm ³)	15318,33±8834,22	4430-39550	12040,63±5401,31	4740-26430	0,225
Prokalsitonin 0. gün (ng/ml)	3,69±6,5	0,11-23	10,25±26,47	0,04-109,02	0,808
Prokalsitonin 4. gün (ng/ml)	1,72±2,54	0,19-11,05	20,36±75,08	0,01-401,23	0,864
Prokalsitonin 7. gün (ng/ml)	22,76±37,34	0,16-119,98	6,56±23,22	0,01-129,36	0,013
Sedimantasyon 0. gün (mm/saat)	79,17±30,95	24-119	66,53±26,83	24-121	0,160
Sedimantasyon 4. gün (mm/saat)	73,89±34,67	12-121	65,91±26,35	23-135	0,352
Sedimantasyon 7. gün (mm/saat)	68,5±35,61	15-126	65,53±27,47	15-114	0,871

Bağımsız örnek t testi, Mann Whitney U analizi

Tedavi uygunluğuna göre tedavinin 0, 4 ve 7. günlerinde APACHE II, SOFA, KPİS skorları ile kopeptin, CRP, lökosit sayısı, prokalsitonin ve sedimantasyon değerleri incelendiğinde; tedavinin uygun olduğu olgularda 0. gündeki SOFA skoru, 7. gün KPİS değerleri tedavinin uygun olmadığı olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı **düşük** bulundu (sırası ile p=0,045 ve p=0,015). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Tedavi uygunluğuna göre tedavinin 0, 4, 7. günlerinde APACHE II, SOFA, KPİS skorları ile kopeptin, CRP, lökosit sayısı, prokalsitonin ve sedimantasyon değerleri

	Tedavi uygunluğu				p
	Uygun değil		Uygun		
	Ort.±SS	Min.-Max.	Ort.±SS	Min.-Max.	
APACHE II 0. gün	23,41±4,9	15-33	23,61±5,54	14-36	0,896
APACHE II 4. gün	23,32±5,54	14-32	23,61±6,05	11-37	0,863
APACHE II 7. gün	24,41±6,25	14-36	23,82±5,6	14-35	0,728
SOFA 0. gün	8,64±2,15	6-15	7,64±3,38	2-16	0,045
SOFA 4. gün	7,77±1,66	5-11	8,11±3,15	4-15	0,914
SOFA 7. gün	8,86±2,21	4-14	8,61±3,36	4-16	0,430
KPİS(0.gün)	7,27±1,61	5-10	6,39±1,59	3-9	0,074
KPİS(4.gn)	6,41±1,79	3-9	6,25±1,48	3-10	0,511
KPİS(7.gn)	6,86±1,52	5-10	5,61±1,69	3-9	0,015
Kopeptin 0. gn (ng/ml)	5,08±3,05	0,93-16,27	5,38±5,07	0,62-25,3	0,653
Kopeptin 4. gn (ng/ml)	5,55±3,38	0,64-16,1	5,23±5,2	0,27-22,04	0,222
Kopeptin 7. gn (ng/ml)	5,51±4,97	0,23-23,93	5,04±4,67	0,2-20,61	0,591
CRP 0. gn (mg/L)	19,49±9,15	4-35,45	14,52±8,79	1,22-32	0,057
CRP 4. gn (mg/L)	14,26±7,49	2,43-28,35	13,49±8,91	1,65-32	0,745
CRP 7. gn (mg/L)	16,89±8,93	5-35,08	12,96±9,77	0,89-43,13	0,149
Lökosit 0. gn (/mm ³)	15729,55±9635,65	5130-43600	14288,21±9599,48	5110-48440	0,348
Lökosit 4. gn (/mm ³)	14425±7839,79	4240-32660	11895,36±4938,13	5420-22640	0,343
Lökosit 7. gn (/mm ³)	14628,18±8436,63	4430-39550	12114,64±5382,94	4470-23370	0,358
Prokalsitonin 0. gn (ng/ml)	4,42±6,97	0,09-23	10,61±28,18	0,04-109,02	0,604
Prokalsitonin 4. gün (ng/ml)	1,74±3,01	0,05-14,3	23,01±80,07	0,01-401,23	0,500
Prokalsitonin 7. gün (ng/ml)	6,98±20,12	0,17-94	16,65±35,37	0,01-129,36	0,769
Sedimantasyon 0. gün (mm/saat)	78,77±28,27	24-121	65,04±28,11	29-121	0,111
Sedimantasyon 4. gün (mm/saat)	72,41±29,57	17-121	65,93±29,7	12-135	0,401

Sedimentasyon 7. gün (mm/saat)	69,86±28,64	24-126	64,04±31,85	15-115	0,570
--------------------------------	-------------	--------	-------------	--------	-------

Bağımsız örnek t testi, Mann Whitney U analizi

VİP türüne göre tedavinin 0, 4, 7. günlerinde APACHE II, SOFA, KPİS skorları ile kopeptin, CRP, lökosit sayısı, prokalsitonin ve sedimentasyon değerleri incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9. VİP türüne göre tedavinin 0, 4, 7. günlerinde APACHE II, SOFA, KPİS skorları ile kopeptin, CRP, lökosit sayısı, prokalsitonin ve sedimentasyon değerlerinin dağılımı

	VİP				P
	Erken VİP		Geç VİP		
	Ort.±SS	Min.-Max.	Ort.±SS	Min.-Max.	
APACHE II 0. gün	24,33±6,67	15-33	23,26±4,75	14-36	0,541
APACHE II 4. gün	25,17±6,19	14-37	22,95±5,61	11-35	0,250
APACHE II 7. gün	25,58±6,76	16-35	23,61±5,53	14-36	0,311
SOFA 0. gün	7,42±1,44	5-10	8,29±3,24	2-16	0,550
SOFA 4. gün	7,67±1,78	5-11	8,05±2,81	4-15	0,927
SOFA 7. gün	8,42±1,88	6-12	8,82±3,15	4-16	0,828
KPİS(0.gün)	6,83±1,27	5-9	6,76±1,76	3-10	0,869
KPİS(4.gün)	6,58±1,38	5-9	6,24±1,68	3-10	0,597
KPİS(7.gün)	6,25±1,06	5-8	6,13±1,89	3-10	0,815
Kopeptin 0. gün (ng/ml)	4,85±1,84	2-8,92	5,37±4,8	0,62-25,3	0,427
Kopeptin 4. gün (ng/ml)	4,96±2,45	1,18-11,05	5,5±4,94	0,27-22,04	0,650
Kopeptin 7. gün (ng/ml)	4,83±2,5	0,72-10,43	5,38±5,3	0,2-23,93	0,460
CRP 0. gün (mg/L)	18,95±9,33	3,45-32	16±9,17	1,22-35,45	0,338
CRP 4. gün (mg/L)	15,09±8,03	2,45-27,43	13,43±8,37	1,65-32	0,549
CRP 7. gün (mg/L)	15,44±8,24	5,32-32	14,45±9,98	0,89-43,13	0,759
Lökosit 0. gün (/mm3)	14960±7043,95	6240-32010	14910,53±10289,85	5110-48440	0,427

Lökosit 4. gün (/mm ³)	15549,17±7671,48	4670-30450	12206,05±5878,61	4240-32660	0,156
Lökosit 7. gün (/mm ³)	12220,83±5336,58	5370-22580	13536,32±7399,5	4430-39550	0,785
Prokalsitonin 0. gün (ng/ml)	11,13±26,86	0,11-94	6,87±20,02	0,04-109,02	0,517
Prokalsitonin 4. gün (ng/ml)	5,34±7,02	0,19-20	16,28±69,21	0,01-401,23	0,286
Prokalsitonin 7. gün (ng/ml)	9,98±26,56	0,16-94	13,15±31,01	0,01-129,36	0,750
Sedimantasyon 0. gün (mm/saat)	59,17±21,19	33-90	74,84±29,98	24-121	0,131
Sedimantasyon 4. gün (mm/saat)	68,67±29,75	17-118	68,82±29,85	12-135	0,847
Sedimantasyon 7. gün (mm/saat)	70±29,32	24-126	65,53±30,93	15-120	0,750

Bağımsız örnek t testi, Mann Whitney U analizi

Ek enfeksiyon varlığına göre tedavinin 0, 4, 7. günlerinde kopeptin değerleri incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Ek enfeksiyon varlığına göre tedavinin 0, 4, 7. günlerinde kopeptin değerlerinin dağılımı

	Ek enfeksiyon odağı				p
	Yok		Var		
	Ort.±SS	Min.-Max.	Ort.±SS	Min.-Max.	
Kopeptin 0. gün (ng/ml)	4,75±3,18	0,62-18,7	5,88±5,36	1,75-25,3	0,681
Kopeptin 4. gün (ng/ml)	5,15±4,14	0,27-19,19	5,65±4,9	1,17-22,04	0,984
Kopeptin 7. gün (ng/ml)	5,04±4,53	0,2-20,61	5,51±5,14	0,86-23,93	0,740

Tedavi yanıtına göre APACHE II, SOFA, KPİS skorları ile kopeptin, CRP, lökosit sayısı, prokalsitonin ve sedimantasyon değerlerindeki tedavinin 0-4. gün, 0-7. gün, 4-7. günleri farklarının ortalama dağılımı incelendiğinde; APACHE II değerlerinde 0. gün ile 7. gün farklarında; kopeptin değerlerinde 4. gün ile 7. gün farklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırası ile

p=0.007 ve p=0,050). CRP değerlerinde 0. gün ile 7. gün ve 4. gün ile 7. gün farklarında; prokalsitonin değerlerinde 0. gün ile 7. gün ve 4. gün ile 7. gün farklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırası ile p=0,050, p=0,07, p=0,043 ve p=0,000). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 11).

Tablo 11: Tedavi yanıtına göre APACHE II, SOFA, KPİS skorları ile kopeptin, CRP, lökosit, prokalsitonin ve sedimantasyon değerlerinin tedavinin 0-4. gün, 0-7. gün, 4-7. günlerdeki farklarının dağılımı

	Tedavi yanıtı				p
	Yok		Var		
	Ort.±SS	(Min.)-(Max.)	Ort.±SS	(Min.)-(Max.)	
APACHE II 0-4. gün	-0,89±4,46	(-8)-(7)	0,56±5,35	(-12)-(9)	0,220
APACHE II 0-7. gün	-2,94±4,78	(-14)-(6)	0,78±4,8	(-14)-(9)	0,007
APACHE II 4-7. gün	-2,06±4,65	(-10)-(5)	0,22±3,2	(-7)-(6)	0,123
SOFA 0-4. gün	0±1,68	(-3)-(4)	0,19±2,42	(-7)-(4)	0,345
SOFA 0-7. gün	-1,06±1,63	(-4)-(2)	-0,41±2,98	(-10)-(6)	0,175
SOFA 4-7. gün	-1,06±1,43	(-5)-(1)	-0,59±2,03	(-6)-(2)	0,136
KPİS 0-4. gün	0,39±1,97	(-4)-(4)	0,5±2,02	(-4)-(6)	0,992
KPİS 0-7. gün	0,67±1,68	(-4)-(2)	0,59±1,88	(-2)-(6)	0,462
KPİS 4-7. gün	0,28±1,99	(-5)-(4)	0,09±1,8	(-4)-(4)	0,739
Kopeptin 0-4. gün	-0,77±2,51	(-8,55)-(3,26)	0,25±1,23	(-3,28)-(2,78)	0,059
Kopeptin 0-7. gün	0,11±3,86	(-9,02)-(10,99)	-0,06±2,12	(-7,66)-(3,65)	0,976
Kopeptin 4-7. gün	0,88±2,54	(-4,6)-(7,73)	-0,31±2,04	(-7,83)-(3,19)	0,050
CRP 0-4. gün	2,41±9,43	(-16,41)-(19,25)	3,14±9,42	(-19)-(21,82)	0,716
CRP 0-7. gün	-2,23±13,8	(-33,47)-(21,68)	4,4±8,44	(-9,56)-(22,55)	0,050
CRP 4-7. gün	-4,64±9,27	(-22,13)-(10,41)	1,26±5,49	(-9,77)-(13,73)	0,007
Lökosit 0-4. gün	1380,56±9736,46	(-18020)-(30320)	2214,06±8239,15	(-9090)-(28000)	0,887
Lökosit 0-7. gün	547,22±9009,98	(-12130)-(29220)	2351,25±8193,83	(-11220)-(26080)	0,431

Lökosit 4-7. gün	-833,33±6143,66	(-18180)-(12040)	137,19±4892,42	(-10290)-(11930)	0,479
Prokalsitonin 0-4. gün	1,97±6,86	(-10,03)-(20,34)	-10,11±70,74	(-339,73)-(108,07)	0,332
Prokalsitonin 0-7. gün	-19,07±38,83	(-119,8)-(22,2)	3,69±34,06	(-126,33)-(108,72)	0,043
Prokalsitonin 4-7. gün	-21,04±37,37	(-119,5)-(1,86)	13,8±64,79	(-3,84)-(367,1)	0,000
Sedimantasyon 0-4. gün	5,28±26,79	(-54)-(48)	0,63±25,16	(-58)-(67)	0,543
Sedimantasyon 0-7. gün	10,67±31,02	(-37)-(67)	1±34,41	(-82)-(66)	0,329
Sedimantasyon 4-7. gün	5,39±31,05	(-46)-(76)	0,38±26,1	(-55)-(47)	0,545

Bağımsız örnek t testi, Mann Whitney U analizi

Eksitus durumuna göre tedavinin 0, 4, 7. günlerinde tekli-çoklu antibiyotik kullanımı, Horowitz oranı, vazopressor kullanımı, çoklu ilaca direnç, ek enfeksiyon odağı varlığı, tedavi yanıtı ve uygunluğu ile VİP türü oranları dağılımı incelendiğinde; 7. gün vazopressor kullanımı olan/olmayan olgular ve tedavi yanıtı olan/olmayan olgularda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,019). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12: Eksitus durumuna göre tedavinin 0, 4, 7. günlerinde tekli-çoklu antibiyotik kullanımı, Horowitz oranı, vazopressor kullanımı, çoklu ilaca direnç, ek enfeksiyon odağı varlığı, tedavi yanıtı ve uygunluğu dağılımı

		Exitus				Total		p
		Evet		Hayır		n	%	
		n	%	n	%			
0. gün Tekli-Çoklu AB kullanımı	Çoklu AB	20	69,0	14	66,7	34	68,0	0,863
	Tekli AB	9	31,0	7	33,3	16	32,0	
4. gün Tekli-Çoklu AB kullanımı	Çoklu AB	23	79,3	18	85,7	41	82,0	0,716
	Tekli AB	6	20,7	3	14,3	9	18,0	
7. gün Tekli-Çoklu AB kullanımı	Çoklu AB	23	79,3	18	85,7	41	82,0	0,716
	Tekli AB	6	20,7	3	14,3	9	18,0	
Horowitz oranı(0. gün)	>240	13	44,8	7	33,3	20	40,0	0,413
	<240	16	55,2	14	66,7	30	60,0	
Horowitz oranı(4. gün)	>240	10	34,5	12	57,1	22	44,0	0,111
	<240	19	65,5	9	42,9	28	56,0	

Horowitz oranı(7. gün)	>240	13 44,8	10 47,6	23 46,0	0,845
	<240	16 55,2	11 52,4	27 54,0	
Vazopressor(0. gün)	Evet	14 48,3	5 23,8	19 38,0	0,079
	Hayır	15 51,7	16 76,2	31 62,0	
Vazopressor(4. gün)	Evet	14 48,3	5 23,8	19 38,0	0,079
	Hayır	15 51,7	16 76,2	31 62,0	
Vazopressor(7.gün)	Evet	15 51,7	4 19,0	19 38,0	0,019
	Hayır	14 48,3	17 81,0	31 62,0	
Çoklu ilaca direnç	Var	20 69,0	12 57,1	32 64,0	0,390
	Yok	9 31,0	9 42,9	18 36,0	
Ek enfeksiyon odağı	Var	12 41,4	10 47,6	22 44,0	0,661
	Yok	17 58,6	11 52,4	28 56,0	
Tedavi yanıtı	Var	12 41,4	20 95,2	32 64,0	0,000
	Yok	17 58,6	1 4,8	18 36,0	
Tedavi uygunluğu	Uygun	16 55,2	12 57,1	28 56,0	0,890
	Uygun değil	13 44,8	9 42,9	22 44,0	
VIP	Geç VIP	23 79,3	15 71,4	38 76,0	0,520
	Erken VIP	6 20,7	6 28,6	12 24,0	
Total		29 58,0	21 42,0	50 100,0	

Pearson'un ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi

Tedavi yanıtına göre tedavinin 0, 4, 7. günlerinde tekli-çoklu antibiyotik kullanımı, Horowitz oranı, vazopressor kullanımı, çoklu ilaca direnç, ek enfeksiyon odağı varlığı, tedavi uygunluğu ile VIP türü oranları dağılımı incelendiğinde; 7. gün vazopressor kullanımı olan/olmayan olgularda ve tedavi uygun olan/olmayan olgularda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırası ile $p=0,012$ ve $p=0,015$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 13: Tedavi yanıtına göre tedavinin 0, 4, 7. günlerinde tekli-çoklu antibiyotik kullanımı, Horowitz oranı, vazopressor kullanımı, çoklu ilaca direnç, ek enfeksiyon odağı varlığı, tedavi uygunluğu dağılımı

		Tedavi yanıtı				Total		p
		Yok		Var		n	%	
		n	%	n	%			
0. gün Tekli-Çoklu AB kullanımı	Çoklu AB	14	77,8	20	62,5	34	68,0	0,266
	Tekli AB	4	22,2	12	37,5	16	32,0	
4. gün Tekli-Çoklu AB kullanımı	Çoklu AB	16	88,9	25	78,1	41	82,0	0,459
	Tekli AB	2	11,1	7	21,9	9	18,0	

7. gün Tekli-Çoklu AB kullanımı	Çoklu AB	16 88,9	25 78,1	41 82,0	0,459
	Tekli AB	2 11,1	7 21,9	9 18,0	
Horowitz oranı(0. gün)	>240	8 44,4	12 37,5	20 40,0	0,630
	<240	10 55,6	20 62,5	30 60,0	
Horowitz oranı(4. gün)	>240	6 33,3	16 50,0	22 44,0	0,254
	<240	12 66,7	16 50,0	28 56,0	
Horowitz oranı(7. gün)	>240	7 38,9	16 50,0	23 46,0	0,449
	<240	11 61,1	16 50,0	27 54,0	
Vazopressor(0. gün)	Evet	9 50,0	10 31,3	19 38,0	0,190
	Hayır	9 50,0	22 68,8	31 62,0	
Vazopressor(4. gün)	Evet	9 50,0	10 31,3	19 38,0	0,190
	Hayır	9 50,0	22 68,8	31 62,0	
Vazopressor(7.gün)	Evet	11 61,1	8 25,0	19 38,0	0,012
	Hayır	7 38,9	24 75,0	31 62,0	
Çoklu ilaca direnç	Var	14 77,8	18 56,3	32 64,0	0,128
	Yok	4 22,2	14 43,8	18 36,0	
Ek enfeksiyon odağı	Var	10 55,6	12 37,5	22 44,0	0,217
	Yok	8 44,4	20 62,5	28 56,0	
Tedavi uygunluğu	Uygun	6 33,3	22 68,8	28 56,0	0,015
	Uygun değil	12 66,7	10 31,3	22 44,0	
VİP türü	Geç VİP	14 77,8	24 75,0	38 76,0	1,000
	Erken VİP	4 22,2	8 25,0	12 24,0	
Total		18 36,0	32 64,0	50 100,0	

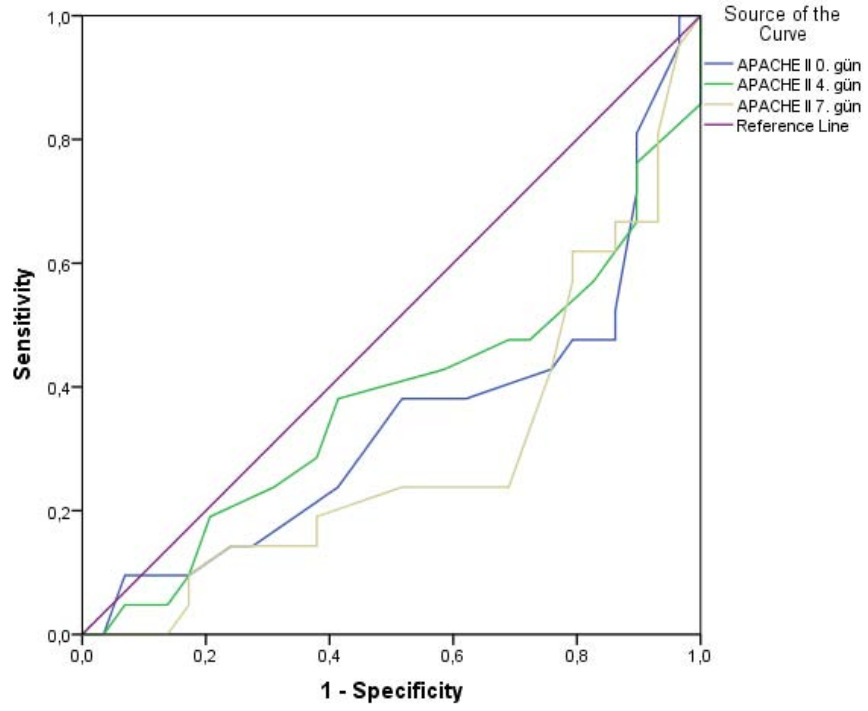
Pearson'un ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi

Tedavinin 0, 4, 7. günlerinde APACHE II, SOFA, KPİS skorları ile lökosit, CRP, prokalsitonin ve kopeptin değerlerinin mortaliteyi tahmin gücü için yapılan ROC analizi sonuçları incelendiğinde; APACHE II 7. gün skorlarında cut-off değeri >13 olarak alındığında ve prokalsitonin değerlerinde cut-off değeri >0,65 olarak alındığında bu değişkenlerin mortaliteyi tahmin güçleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırası ile $p=0,013$ ve $p=0,006$). Diğer değişkenler için hesaplanan cut-off değerlerine göre mortaliteyi tahmin gücü için hesaplanan AUC değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 14).

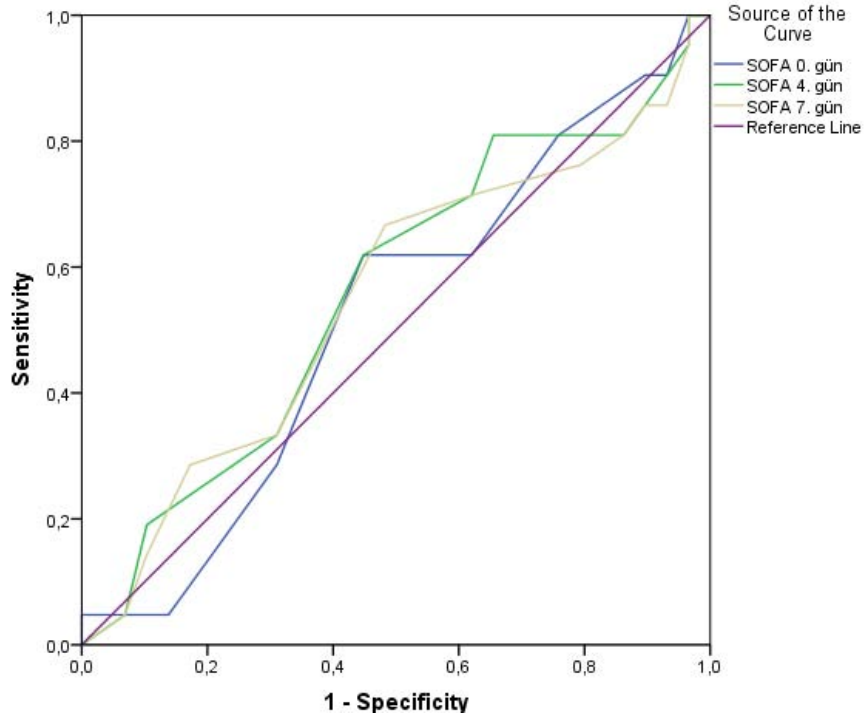
Tablo 14: Tedavinin 0, 4, 7. günlerinde APACHE II, SOFA, KPİS skorları ile lökosit, CRP, prokalsitonin ve kopeptin değerlerinin mortaliteyi tahmin gücünü saptamada ROC analizi sonuçları

Test Result Variable	Cut-Off	Area	p	95% CI	Sensitivity	Spe cifi city
APACHE II 0. gün	>14,5	0,343	0,060	0,183-0,503	100,0	3,4
APACHE II 4. gün	>10	0,377	0,140	0,214-0,54	100,0	0,0
APACHE II 7. gün	>13	0,292	0,013	0,143-0,441	100,0	0,0
SOFA 0. gün	>7,5	0,520	0,814	0,356-0,683	61,9	55,2
SOFA 4. gün	>7,5	0,560	0,473	0,396-0,724	61,9	55,2
SOFA 7. gün	>8,5	0,549	0,555	0,383-0,715	66,7	51,7
KPİS(0.gün)	>8,5	0,482	0,829	0,32-0,644	85,7	24,1
KPİS(4.gün)	>6,5	0,614	0,172	0,446-0,782	66,7	72,4
KPİS(7.gün)	>8,5	0,488	0,883	0,323-0,652	95,2	13,8
Lökosit 0. gün (/mm ³)	>22870	0,516	0,852	0,352-0,68	95,2	17,2
Lökosit 4. gün (/mm ³)	>16310	0,536	0,665	0,375-0,697	85,7	37,9
Lökosit 7. gün (/mm ³)	>7420	0,532	0,702	0,367-0,697	33,3	82,8
CRP 0. gün (mg/L)	>7,79	0,511	0,898	0,345-0,677	23,8	86,2
CRP 4. gün (mg/L)	>14,255	0,605	0,208	0,444-0,766	61,9	62,1
CRP 7. gün (mg/L)	>17,56	0,625	0,135	0,469-0,781	81,0	48,3
Prokalsitonin 0. gün (ng/ml)	>0,44	0,564	0,443	0,384-0,744	47,6	82,8
Prokalsitonin 4. gün (ng/ml)	>0,44	0,646	0,080	0,477-0,816	61,9	79,3
Prokalsitonin 7. gün (ng/ml)	>0,65	0,732	0,006	0,587-0,876	66,7	79,3
Kopeptin 0. gün (ng/ml)	>4,315	0,468	0,702	0,302-0,634	47,6	62,1
Kopeptin 4. gün (ng/ml)	>11,035	0,484	0,852	0,322-0,647	95,2	13,8

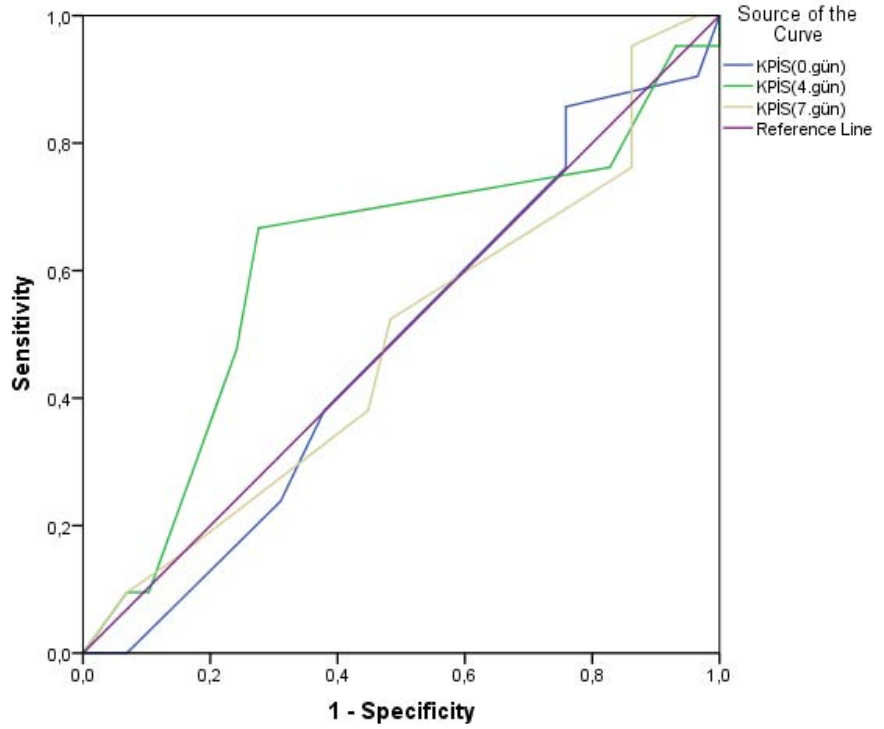
Kopeptin 7. gün (ng/ml)	>10,26	0,510	0,906	0,346- 0,674	95,2	17, 2
----------------------------	--------	-------	-------	-----------------	------	----------



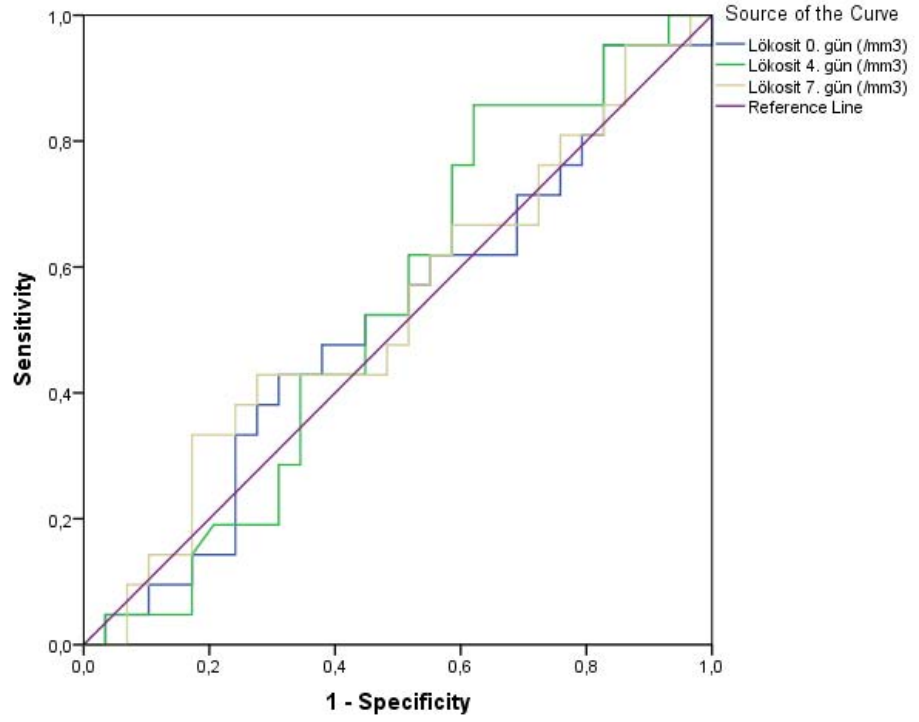
Şekil 1: Tedavinin 0, 4, 7. günlerinde APACHE II değerlerinin mortaliteyi tahmin gücünü gösteren ROC eğrisi



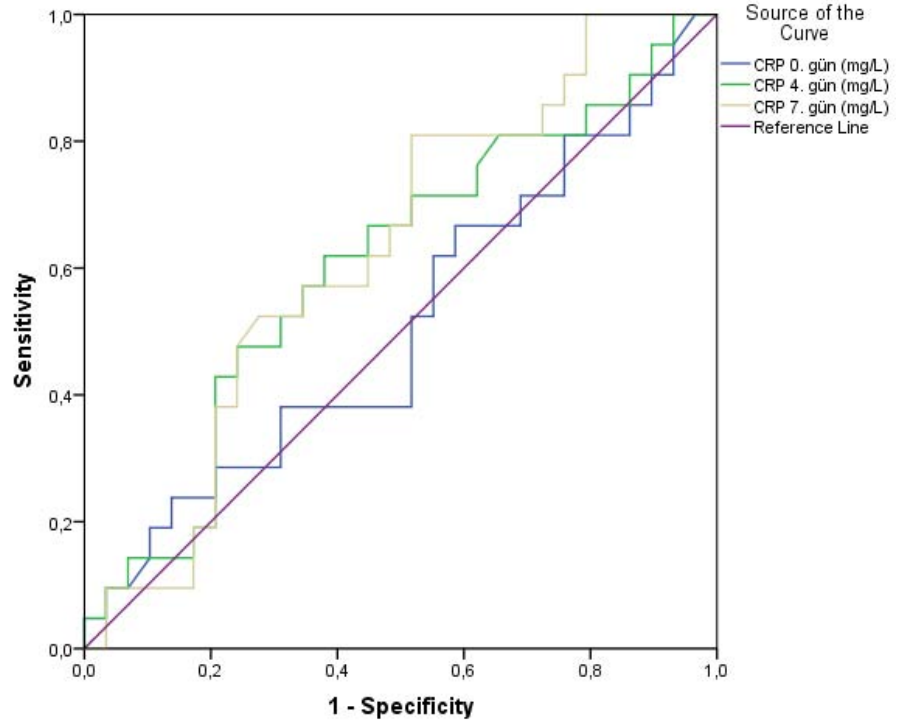
Şekil 2: Tedavinin 0, 4, 7. Günlerinde SOFA değerlerinin mortaliteyi tahmin gücünü gösteren ROC eğrisi



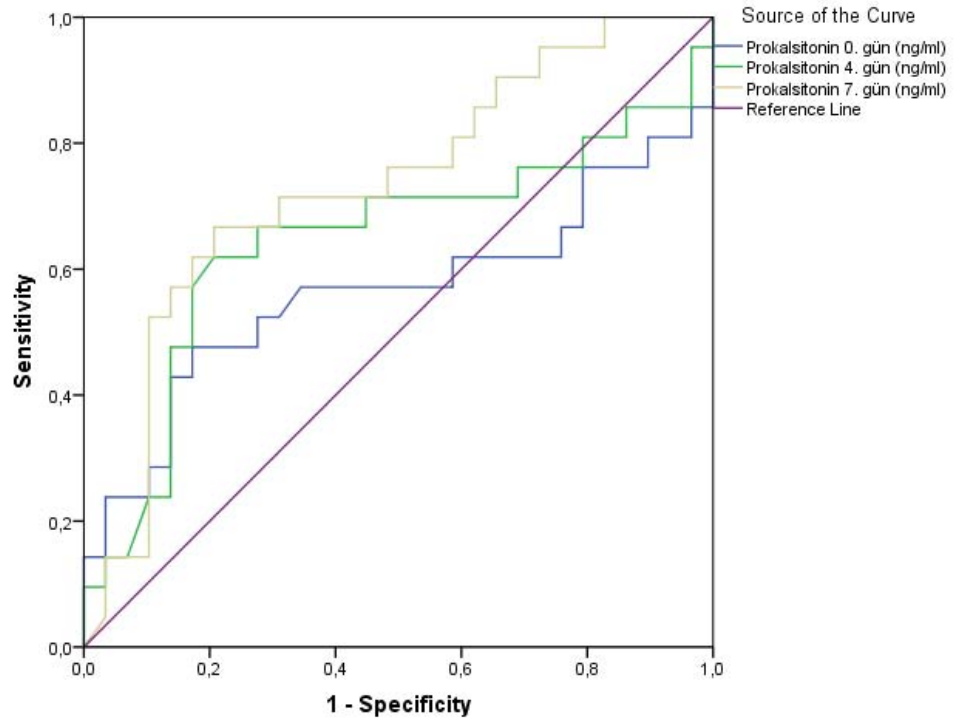
Şekil 3: Tedavinin 0, 4, 7. günlerinde KPİS değerlerinin mortaliteyi tahmin gücünü gösteren ROC eğrisi



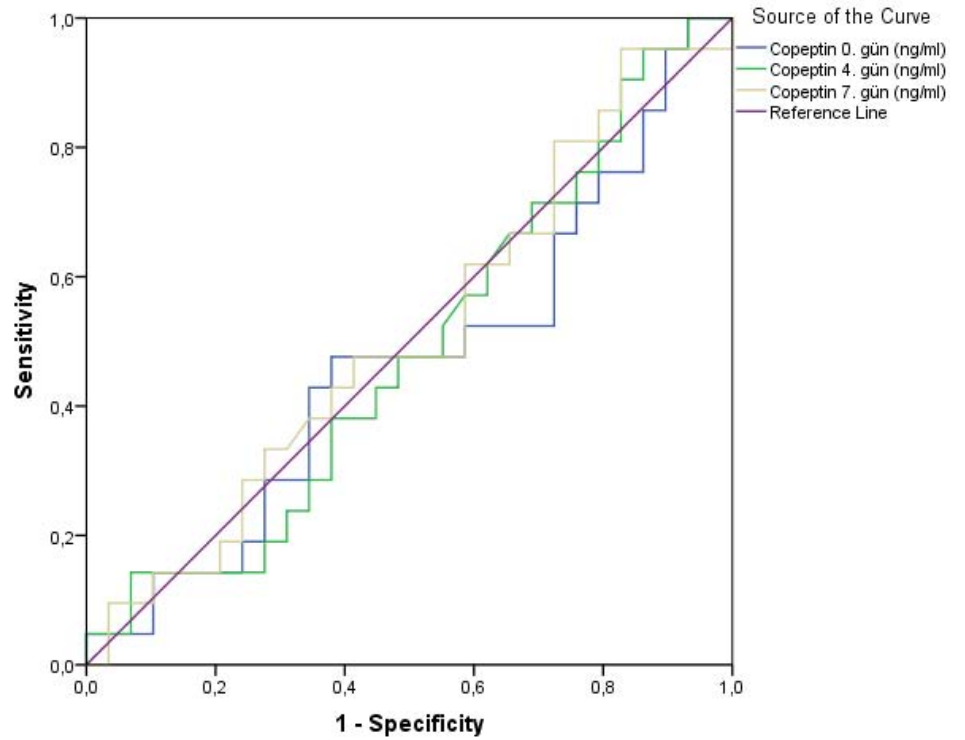
Şekil 4: Tedavinin 0, 4, 7. günlerinde lökosit değerlerinin mortaliteyi tahmin gücünü gösteren ROC eğrisi



Şekil 5: Tedavinin 0, 4, 7. günlerinde CRP değerlerinin mortaliteyi tahmin gücünü gösteren ROC eğrisi



Şekil 6: Tedavinin 0, 4, 7. günlerinde prokalsitonin değerlerinin mortaliteyi tahmin gücünü gösteren ROC eğrisi



Şekil 7: Tedavinin 0, 4, 7. günlerinde kopeptin değerlerinin mortaliteyi tahmin gücünü gösteren ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

VİP, yoğun bakım ünitelerinde en sık izlenen nozokomiyal enfeksiyonlardan biridir. Hastaneye yatan hastaların % 5-10'u YBÜ'nde tedavi görmesine karşın, tüm hastane enfeksiyonların % 20-25'i bu ünitelerde gelişmektedir (106). Enfeksiyon kontrol uygulamalarındaki ilerlemelere rağmen mekanik ventilasyon desteğindeki hastaların %4-40'ında VİP gelişebilmektedir (1-3). Buna bağlı olarak hastaların mekanik ventilatörde kalış süreleri, hastanede yatış süreleri ve mortalite oranları da artmaktadır.

VİP gelişen hastalarda ortalama % 33-50 oranında mortalite görülmektedir (3,4). Bizim çalışmamızda literatüre göre daha yüksek mortalite oranı (% 58) saptanmıştır. Hastanemiz anestezi yoğun bakım ünitesinin 3. basamak yoğun bakım hizmeti veriyor olması, çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon oranının yüksek olması nedeniyle mortalite oranının yüksek olabileceği düşünülmüştür.

Dünyadaki güncel yayınlar incelendiğinde VİP olgularının çoğunluğunu ileri yaştakilerin oluşturduğu görülmektedir. Bununla birlikte çalışmalar, yaşın VİP gelişimini arttıran bağımsız bir risk faktörü olmadığını desteklemektedir (107). Blot ve arkadaşları, mekanik ventilasyon desteğindeki olguları yaşlarına göre üç gruba ayırarak karşılaştırdıkları çalışmalarında; VİP prevalansı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığını göstermişlerdir (108). Bonten ve arkadaşları tarafınca VİP konusunda yapılan bir derlemede ise 60 yaş üzerindeki olgularda VİP riskinin 5.1 kat arttığı bildirilmiştir (109). Çalışma popülasyonumuzda ortalama yaş 60 olup, ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında sonuç benzerdir (110-112). Hastanede yatmakta olan olgularda, yaşlı olanlarda komorbid hastalıklar nedeniyle daha fazla entübasyon ve yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi, bu nedenle de yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yaş ortalamalarının yüksek olmasından dolayı VİP olgularımızda da yaş ortalamasının yüksek olduğu söylenebilir.

Giard ve arkadaşları; Fransa'da 11 yoğun bakım ünitesinde 946 VİP olgusu ile yaptıkları çalışmalarında, olguların çoğunluğunun geç başlangıçlı

VİP olduğunu bildirmişlerdir (113). Golia ve arkadaşlarının 148 olgu ile yaptıkları çalışmada geç başlangıçlı VİP oranı % 55.77 olarak saptanmıştır (114). Benzer diğer çalışmalar incelendiğinde olguların çoğunluğunun geç başlangıçlı VİP olduğu görülmektedir (1,115,116). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak, olguların çoğunda (% 76) geç başlangıçlı VİP saptanmıştır.

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 (14). Bizim çalışmamızda olguların tümünün alt solunum yolu örneklerinden gram negatif basiller izole edilmiştir. VİP etyolojisinde yer alan mikroorganizmalar coğrafi bölgelere, hastaneye, hasta popülasyonuna ve YBÜ tipine göre değişmekle birlikte literatürde en sık VİP etkenleri olarak *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* bildirilmektedir (117-120). Literatür ile uyumlu olarak; çalışmamızda en sık izole edilen etkenler sırasıyla, *A. baumannii* (% 54), *P. aeruginosa* (% 24), *K. pneumoniae*(%14) olmuş, 5 (% 10) olguda polimikrobiyal üreme olmuştur. Tayland'da Reechaipichitkul ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; VİP etyolojisinde yer alan mikroorganizmaların % 70'ini sıklık sırasına göre; *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae*'nin oluşturduğu, iki yıllık izlemde bu sıralamanın ve oranların değişmediği saptanmıştır (117). Asya ülkelerindeki VİP prevalansının, etken mikroorganizmaların ve VİP'e bağlı klinik sonuçların değerlendirildiği bir derlemede; VİP etyolojisinde en sık yer alan mikroorganizmalar, Malezya, Pakistan, Tayland ve Hindistan'da *A. baumannii* (sırasıyla % 23, % 58.5, % 28.2 ve % 38), Çin ve Filipinler'de *P. aeruginosa* (sırasıyla % 18 ve % 42.1) olarak bildirilmiştir (121). Ventilator ilişkili pnömonide farklı ülkelerin mikrobiyolojik süveyans sonuçlarını kapsayan, 1997-2008 yılları arasında yapılan SENTRY antimikrobiyal süveyans programı çalışmasında; etyolojide en sık yer alan mikroorganizmalar sıklık sırasına göre *P. aeruginosa* (% 26,6) ve *Acinetobacter spp.* (% 14,3) tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde ise diğer bölgelerden farklı olarak VİP etyolojisinde ilk sırada *S. aureus*'un (% 36.5) yer aldığı ve *A. baumannii* oranının düşük olduğu (% 5,3) gösterilmiştir (122). Ülkemizde ise Şenol ve arkadaşlarının İzmir'de bir üçüncü seviye

solunumsal yoğun bakım ünitesinde hastanede gelişen pnömonileri değerlendirdikleri çalışmalarında; VIP ve VIP dışı nozokomiyal pnömonilere ait veri ayrımı yapılmamış olmakla birlikte, tüm nozokomiyal pnömoni olgularında en sık etkenler sırası ile *A. baumannii* (% 47), *S. aureus* (% 23) ve *P. aeruginosa* (% 15) olarak bulunmuştur (123). Leblebicioğlu ve arkadaşlarının “Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyonlar Kontrol Komitesi” (INICC) üyesi 12 yoğun bakım ünitesinin cihaz ilişkili enfeksiyonlarına ait sürveyans verilerini değerlendirdikleri çalışmada; tüm VIP olgularının % 29.2’sinin *A. baumannii*, % 26.7’sinin *P. aeruginosa*’ya bağlı geliştiği gösterilmiştir (17). Literatür ile uyumlu olarak; çalışmamızda en sık izole edilen etkenler sırasıyla, *A. baumannii* (% 54), *P. aeruginosa* (% 24), *K. pneumoniae*(%14) olmuş, 5 (% 10) olguda polimikrobiyal üreme olmuştur. Çalışmamızdaki olgularda izole edilen mikroorganizmaların sıralaması Avrupa, Asya ve Türkiye verileri ile uyumlu görünmektedir. Elde edilen sonuçlar, olgularda geç VIP oranının yüksek bulunmasına bağlanmıştır. Geç VIP oranının yüksek olması olguların yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri ve mekanik ventilasyon desteği sürelerinin uzun olduğunu göstermektedir. Buna bağlı olarak dirençli gram negatif bakteriler ile kolonizasyon ve enfeksiyon oranlarının yüksek olduğu düşünülmüştür.

Çoklu ilaca dirençli bakterilere bağlı gelişen VIP, yoğun bakım üniteleri için risk oluşturmakta ve son yıllarda giderek önem kazanmaktadır. Literatürde; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının yaygınlaşması ile, çoklu ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon oranlarında izlenen artışa vurgu yapılmaktadır (14, 124). Ahmed ve arkadaşlarının 53 VIP olgusu ile yaptıkları çalışmada çoklu ilaca dirençli etken oranı % 86 olarak tespit edilmiştir (125). Charles ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran % 29,2 Joseph ve arkadaşlarının çalışmasında ise % 78,7 olarak bulunmuştur (126,127). Çalışmamızda çoklu ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon oranı % 64 olarak saptanmış olup olguların hastanede yatış sürelerinin uzun olması, altta yatan ciddi hastalıklarının olması, hastanemiz anestezi yoğun bakım ünitesinde *Acinetobacter baumannii* ile kolonizasyon ve enfeksiyon oranlarının yüksek olması gibi nedenlerle bu oranın yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde uygun ampirik antibiyotik tedavisi; izole edilen mikroorganizmaların başlanmış olan antibiyotiklerden en az birisine in vitro duyarlı olması durumu olarak tanımlanmaktadır (128,129). VİP etkeninin doğru öngörülerek uygun ampirik antibiyotik tedavisine başlanmasında, lokal sürveyans verileri önem kazanmaktadır (128,130). Lopez-Ferras ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada; lokal sürveyans kültürleri VİP etyolojisinin % 80 doğrulukla öngörülebilmesini sağlamıştır (130). De Bus ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran % 87,6 olarak saptanmıştır (131). Hastanemizde de ampirik antibiyotik seçimi, lokal sürveyans verileri gözönünde bulundurularak yapılmaktadır. Çalışmamıza alınan olgulara alt solunum yolu örneklemeleri alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi başlanmış, kültür antibiyogram sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde bu tedavinin olguların % 56'sında uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Ventilatör ilişkili pnömonilerde, lokal sürveyans verilerine göre ampirik antibiyotik tedavisi başlandıktan sonra, kültür sonuçlarına en kısa sürede ulaşılarak etkene uygun antibiyotik tedavisinin düzenlenmesi gereği üzerinde durulmaktadır (14,132,133).

Uygun antibiyotik tedavisi altında VİP olgularının büyük kısmında ilk 6-7 gün içinde klinik yanıt alındığı bildirilmektedir (14). Çok merkezli prospektif randomize bir çalışmada 401 VİP olgusuna bronkoskopi yapılarak alt solunum yolu örnekleri alınmış ve ampirik olarak antipsödomonal beta-laktam ile bir aminoglikozid ya da bir florokinolon kombinasyonu başlanmıştır. Araştırmacılar kantitatif kültür sonuçlarına göre gerekirse uygun tedavi değişikliğini yapmıştır. Çalışmanın alt analizlerinde nonfermentatif gram-negatif basil üremesi olan olgularda nüks oranının yüksek olduğu görülmüştür (134). Bu çalışmada nüks oranlarının yüksek olması, nonfermentatif gram negatif basil üremesi olan olgularda çoklu ilaca direncin yüksek oranda görülmesine bağlanmıştır. Hastanemiz anestezi yoğun bakım ünitesinde çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı gelişen kolonizasyon ve enfeksiyon oranlarının yüksek olması nedeniyle çalışmamızdaki olguların büyük kısmına (% 68) kombine tedavi başlanmış, kültür sonuçlarına göre gerekli antibiyotik değişikliği yapılmıştır.

VİP tedavi süresinin, ATS/IDSA 2005 uzlaşısı raporunda; *P. aeruginosa* üremesi olmayan ve klinik yanıt alınan olgularda 7 gün, İngiltere kılavuzunda tedavi yanıtı alınan olgularda 8 gün, Kanada kılavuzunda *P. aeruginosa* dışındaki olgularda 8 gün, Almanya kılavuzunda 8 gün ile sınırlandırılması önerilmektedir (14,135,136). Türk Toraks Derneği erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporunda ise; *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophila* dışındaki olgularda, KPİS < 7 ise, tedavinin 7 güne kadar kısaltılması uygun bulunmuştur (1). Çalışmamızda toplam tedavi süresi ortalama değeri 16 gün olarak bulunmuş olup olgularımızda dirençli bakteriler (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumonia*) ile enfeksiyon oranının yüksek olması ve bu olgularda daha yüksek nüks riski olması nedeniyle tedavi süreleri uzun tutulmuştur.

VİP olgularında, % 50 oranında septik şok geliştiği bildirilmektedir. Hillas ve arkadaşlarının 45 VİP olgusu ile yaptıkları çalışmalarında olguların % 48,9'unda septik şok geliştiğini bildirmişlerdir (71). İnchai ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran % 44,1, Seligman R ve arkadaşlarının çalışmasında ise % 22,5 olarak saptanmıştır (12,137). Ülkemizden Aydoğdu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; uygun tedavi altında olan VİP olgularının % 37'sinde, VİP'e bağlı septik şok geliştiği bildirilmiştir (138). Çalışmamızda 19 olguda (% 38) septik şok tanısı ile vazopressör/inotrop uygulama ihtiyacı bulunduğu saptanmış olup, bu oran Türkiye ve dünya verileri ile benzer gözükmektedir. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi, olgularda dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon oranının yüksek olması tedavide güçlük yaratmakta ve sepsis, septik şok gibi komplikasyonları arttırmaktadır.

Ventilatör ilişkili pnömonide uygun antibiyotik tedavisi altında ilk 48-72 saatten sonra klinik yanıt gözlenmektedir. Bu süre içinde antibiyotik değişikliği önerilmemektedir (13,14). Literatürde klinik yanıt alınamama oranı % 30-40 arasında bildirilmektedir (139). Çalışmamıza alınan olguların % 64'ünde klinik yanıt gözlenmiş olup sonucumuz literatür ile uyumlu görünmektedir. Klinik yanıt alınamayan olgularda; süper enfeksiyon gibi komplikasyonların, tedavi sırasında direnç gelişiminin, yoğun bakım ünitesine

yatış tanıları ile ilgili enfeksiyon dışı nedenlerin tedavi başarısızlığına neden olduğu düşünülmektedir.

Bugüne kadar yapılmış pek çok çalışmada CRP ve PCT enfeksiyon ve sepsis belirteci olarak ele alınmış olup, çok sayıda araştırmaya rağmen CRP ya da PCT'nin hangisinin daha ideal bir tanısal test olarak yüksek doğruluğa ya da kabul edilebilirliğe sahip bir parametre olduğu gösterilememiştir. Prokalsitonin, VİP tanısı ile birlikte tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve prognozun öngörülmesinde kullanılan bir biyolojik belirteçtir. Hızlı salınması ve uzun yarı ömrü olması nedeniyle tanı ve tedavi takibinde ön plana çıkmıştır. Elimizdeki verilere göre serum PCT ölçümü ciddi sistemik enflamasyon, enfeksiyon ve sepsis hastalarında kullanılmaktadır, ancak PCT'nin tanı ve prognoz açısından değeri hakkındaki çalışmalar çelişkili sonuçlar sergilemektedir. Enfeksiyonlarda sıkça yüksek PCT değerlerine rastlanmasına rağmen PCT aynı zamanda non enfeksiyöz durumlarda da yükselmektedir, bu nedenle de PCT enfeksiyon ya da sepsis için spesifik endikatör olarak kullanılamamaktadır. (140-143).

Literatürde VİP tanısı ve PCT ile ilgili çalışmalar incelendiğinde PCT için duyarlılığın % 41 ile % 100 arasında değiştiği görülmektedir. Özgüllük Determann ve arkadaşlarının (144) çalışmasında % 97, Duflo ve arkadaşlarının (69) çalışmasında % 100 olarak bulunmuş olup diğer çalışmalarda düşük oranlar saptanmıştır (% 24 ve % 75). Bu çalışmaların ortak sonucu prokalsitoninin VİP tanısından çok sepsis ve prognoz öngörüsünde faydalı olduğu şeklindedir (144-147).

Tang ve arkadaşları tarafınca yapılan 1458 olgunun incelendiği bir meta-analizde, PCT takibi ile tedavi süresinin ve gereksiz antibiyotik kullanımının azaldığı bildirilmiştir (148). Schuetz ve arkadaşlarının yaptığı 1359 olgudan oluşan çok merkezli randomize çalışmada; standart tedavi algoritması ve PCT dayalı tedavi algoritması karşılaştırılmış, PCT dayalı tedavi algoritması uygulanan grupta tedavi süresi ve antibiyotik ilişkili yan etkiler anlamlı olarak düşük bulunmuştur (149). Kristoffersen ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer sonuçlar saptanmış, ayrıca yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin de

kıaldığı bildirilmiştir. Ancak hastanede yatış süresi ve mortalite oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (143). Bouadma ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli çalışmada ise diğer çalışmalar ile benzer şekilde PCT grubunda daha kısa tedavi süreleri saptanmıştır (150). Çalışmamızda; literatür ile uyumlu olarak, tedavi yanıtı olan ve olmayan grupta, PCT değerlerinde 0. gün ile 7. gün ve 4. gün ile 7. gün farklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca tedavi yanıtı sağlanan grupta, tedavinin 7. günündeki ortalama PCT düzeyi tedavi yanıtı sağlanamayan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar eşliğinde, PCT takibi ile tedavi yanıtını daha kısa sürelerde öngörerek tedavi süresinin, maliyetin, yan etkilerin ve aynı zamanda direnç gelişiminin azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde CRP ve PCT'nin VİP tedavi takibi ve mortalite öngörüsü açısından karşılaştırıldıkları çalışmalar incelendiğinde çeşitli sonuçlar göze çarpmaktadır. Boeck ve arkadaşlarının (151) çalışmasında mortal seyreden VİP olgularında serum PCT ve pro-atrial natriüretik peptid düzeyleri yaşayan olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Seligman ve arkadaşlarının PCT ve CRP değerlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, yaşayan hasta gruplarında ölen hasta grubuna göre PCT seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Lojistik regresyon analizleri yapıldığında, PCT ve CRP seviyelerinde düşmenin iyi klinik yanıtı öngördüğü saptanmıştır (105). Başka bir çalışmada serum PCT seviyesinin VİP tanısında faydalı olduğu, tedavinin 1, 3 ve 7. günlerindeki ölçümlerinin kötü prognozun öngörülmesinde anlamlı olduğu gösterilmiştir (142). Hillas ve arkadaşlarının 45 VİP olgusu ile yaptıkları benzer çalışmada olgular sepsis ve mortalite durumlarına göre gruplara ayrılmış, 1, 4 ve 7. günlerdeki CRP, PCT, SOFA, APACHE II değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada mortalite oranı % 35,6, septik şok oranı % 48,9 olarak bulunmuştur. CRP düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış, PCT düzeyi ise mortal seyreden olgularda 1. ve 7. günlerde anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Septik şok gelişen olgularda 1. ve 7. günlerde CRP düzeyi, 1. ve 4. günlerde PCT düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır, SOFA skoru bütün günlerde yüksek bulunmuş, aynı zamanda 1.

günlerde SOFA skoru ile PCT ve PCT ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (71). Tanrıverdi ve arkadaşlarının 28 günlük mortaliteyi değerlendirdikleri çalışmalarında, 45 VİP olgusunda tanı sonrası 0, 3 ve 7. günlerde CRP ve PCT değerleri karşılaştırılmış, 0. günde CRP ve PCT değerlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. 3. ve 7. günlerdeki PCT değerleri yaşayan hastalarda mortal seyreden hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuş, 0. günden 7. güne doğru düzeylerinde kademeli olarak azalma tespit edilmiştir. CRP’de ise bu azalma görülmemiştir. Ayrıca 3. gün PCT değeri mortalitenin en güçlü göstergesi olarak saptanmıştır (152). Çalışmamızda; PCT ile benzer şekilde tedavi yanıtı olan ve olmayan grupta, CRP değerlerinde de 0. gün ile 7. gün ve 4. gün ile 7. gün farklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızda diğer çalışmaların çoğunluğundan farklı olarak tedavi yanıtı olan grupta 7. günde CRP değerleri de tedavi yanıtı olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. ROC analizleri yapıldığında; enfeksiyon belirteçlerinden sadece prokalsitonin değerlerinde cut-off değeri $>0,65$ olarak alındığında mortaliteyi tahmin gücü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Elde ettiğimiz verilere göre; tedavi sürelerinin PCT ile olduğu kadar CRP takibi ile de kısaltılabileceğini, ancak mortalite öngörüsünde PCT düzeylerinin anlamlı olduğu sonucu çıkarılmıştır.

Yoğun bakım ünitelerinde mortalite tahminine ve prognoza yönelik skorlar konusunda yapılan birçok çalışma mevcuttur. İnchai ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kohort çalışmada 621 VİP olgusu çalışmaya dahil edilmiş olup tanı anında SOFA skorunun >5 olması mortalite ile ilişkili bağımsız prediktör olarak bulunmuştur (137). Siempos ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde de SOFA skoru benzer şekilde mortalite ile ilişkili bulunmuştur (153). Minne ve arkadaşlarının yayınladıkları derlemede SOFA skorunun APACHE II ve diğer skorlama sistemleri ile birlikte kullanımının prognoz açısından daha değerli olduğu ifade edilmiştir (154).

Ceylan ve arkadaşlarının yapmış olduğu, iç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde izlenen olgularda mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörleri inceledikleri çalışmalarında, APACHE II skorunun 20’nin altında olduğu

olgularda mortalite oranı %34.7 iken, skorun 20 ve üzeri olduğu grupta mortalite oranı % 51.5 olarak saptanmıştır (155). APACHE II skorumun mortalite ve hastane kökenli enfeksiyon riski ile iyi korelasyon gösterdiği kabul edilmektedir. Zhou ve arkadaşları Ocak 2010 ile Ocak 2014 arasında izledikleri 135 VİP olgusunda APACHE II ve KPİS skorlarını karşılaştırmış olup, APACHE II skorunu mortalite ile ilişkili bulmuşlardır (156). Brunkhorst ve arkadaşları 93 ciddi pnömoni olgusu ile yaptıkları çalışmalarında olguları SIRS, sepsis, ciddi sepsis, septik şok gruplarına ayırmış; PCT, CRP, lökosit sayısı, APACHE II değerlerini karşılaştırmışlardır. Olgular arasında toplum kökenli pnömoni olguları da mevcut olmakla birlikte APACHE II skoru her noktada mortalite ile ilişkili bulunmuştur (157). Huang ve arkadaşlarının yapmış olduğu 42 olguluk çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir (158). Ülkemizde ise Gürsel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 63 VİP olgusu izlenmiş, mortalite oranı %54 olarak saptanmış ve APACHE II skoru, SOFA ve KPİS skoru karşılaştırıldığında APACHE II skoru mortalite ile ilişkili bulunmuştur (159). Su ve arkadaşlarının çalışmalarında ventilatör ilişkili pnömonisi olan ve olmayan toplamda 92 olgu değerlendirilmiş, sTREM-1, lökosit sayısı, CRP, PCT, KPİS, SOFA, APACHE II değerleri karşılaştırılmıştır. Tanı anında CRP ve PCT pnömonisi olan olgularda olmayan olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PCT ve KPİS birlikte değerlendirildiğinde mortalite açısından en güçlü prediktör olarak bulunmuştur. sTREM-1 ve KPİS birlikte değerlendirildiğinde tanı için en yüksek sensitivite ve spesifite elde edilmiştir (160).

Çalışmamızda APACHE II değerlerinin 0. gün ile 7. gün farklarında, tedavi yanıtı olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Tedavinin 7. günü hesaplanan APACHE II skorları tedavi yanıtı olmayan olgularda tedavi yanıtı olan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Tedavi uygun olan olgularda 7. gün hesaplanan KPİS skoru tedavinin uygun olmadığı olguların değerlerinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. APACHE II 7. gün skorlarında cut-off değeri >13 olarak alındığında mortaliteyi tahmin gücü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bulgularımız literatür ile uyumlu görünmekte olup, bu bulgular eşliğinde kullanılan skorlama sistemlerinden APACHE II'nin mortaliteyi öngörmede üstün olduğunu, tedavi takibinin KPİS ile yapılabileceğini düşünmekteyiz.

Son yıllarda özellikle sepsis ve pnömoni tanılı hastalarda kopeptinin prognoz ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır (7-12). Bununla birlikte özellikle ventilatör ilişkili pnömoni konusunda tedavi takibi ile ilgili yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Hoeboer ve arkadaşlarının çalışmasında, yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon şüphesi ile tetkik edilen 101 olguda üç gün boyunca günlük olarak laktat, PCT, ProADM, ProANP, kopeptin seviyeleri ölçülerek karşılaştırma yapılmıştır. Kanıtlanan enfeksiyonu olan hastalarda olmayanlara göre sadece PCT seviyesi anlamlı yüksek saptanmış ve enfeksiyon için anlamlı sınır değeri 0,65 ng/mL olarak bildirilmiştir (161).

Zhang ve arkadaşları, Çin'de bir hastanenin acil servisinde yaptıkları çalışmalarında, sepsis tanılı hastalarda sepsisin ciddiyeti ile doğru orantılı olarak serum kopeptin seviyelerini yüksek saptamışlardır. Lojistik regresyon analizleri yapıldığında serum kopeptin ve total kortizol düzeyi septik şok ve 28 günlük mortalite için bağımsız prediktör olarak bulunmuştur (162). Palmiere ve arkadaşları postmortem olgular ile yaptıkları benzer çalışmada sepsis nedeniyle ölen hastalarda kontrol grubuna göre kopeptin seviyelerini anlamlı yüksek saptamışlardır. Aynı zamanda kopeptin seviyesi ile CRP, PCT, İL-6 arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (163). Hicks ve arkadaşlarının acil serviste sepsis ön tanısı olan 66 olgu ile yaptıkları çalışmalarında kopeptin ile PCT, pro-adrenomedullin (ProADM), pro-atrial natriüretik peptid (ProANP), pro-endotelin 1 (ProET-1) değerlerini karşılaştırmış olup, sepsisi olan olgularda PCT seviyelerini anlamlı yüksek saptamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda sepsisin erken tanısı için SIRS kriterleri ile birlikte PCT seviyelerinin kullanılması önerilmiştir (164).

Fluri ve arkadaşları, akut iskemik inme tanısı ile takip edilen 383 olgu ile yaptıkları çalışmalarında enfeksiyon gelişen olguları pnömoni/üriner sistem enfeksiyonu/diğer enfeksiyonlar şeklinde gruplara ayırmışlardır. Olgular

lökosit sayısı, CRP, PCT, kopeptin seviyeleri ölçülerek takip edilmiştir. Olguların %17,2'sinde enfeksiyon gelişmiş olup, lökosit sayısı, CRP, PCT ve kopeptin seviyeleri enfeksiyon gelişimi için bağımsız prediktör olarak bulunmuş, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (165). Çalışmamızda, ek enfeksiyonu olan ve olmayan olgu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonucun çalışmamızda olgu sayısının az olmasından veya yeni bir enfeksiyon belirtici olan kopeptinin diğer enfeksiyon hastalıklarında da artmış olabileceğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kolditz ve arkadaşları 51 toplum kökenli pnömoni (TKP) olgusu ile yaptıkları çalışmalarında lökosit sayısı, kopeptin, PCT, CRP, ProADM, seviyelerini karşılaştırmışlardır. Olgular 72. saatteki klinik yanıt ve 7 günlük mortalitelerine göre değerlendirilmiştir. Çalışmada sadece kopeptin seviyesi mortalite ile ilişkili bulunmuştur. TKP olgularında kopeptin ölçümünün klinik yanıtı erken öngördüğü saptanmıştır (166). Zhao ve arkadaşlarının 2009 yılında 62 TKP ve 16 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmalarında; TKP olguları PSİ skorlarına göre üç gruba ayrılmış (evre 1-3, evre 4 ve evre 5 olarak), kopeptin seviyelerinde sağlıklı gönüllülerden evre 5 olgu grubuna doğru artan şekilde yükseklik saptanmış, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (167). Bu iki çalışma ile benzer olgu sayıları ile yaptığımız çalışmada, kontrol grubu olmamakla birlikte, kopeptin seviyelerinde yaşayan ve ölen hasta grupları ile tedavi yanıtı olan ve olmayan hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kopeptinin VIP'ten daha çok TKP olgularında tedavi yanıtı ve mortalite ile ilişkili olabileceğini söyleyebiliriz.

Boeck ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada mortal seyreden VIP olgularında SOFA skoru ve kopeptin seviyeleri yaşayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ortalama SOFA skoru (VIP tanısı konulduktan sonraki ilk 10 günde hesaplanan skorların ortalaması), tanı gününde hesaplanan SOFA skoru ve kopeptin ile karşılaştırıldığında daha güçlü prediktör olarak bulunmuş ve tedavi takibinde seri ölçümleri önerilmiştir (168). Morgenthaler ve arkadaşlarının 101 olgu ve 84 sağlıklı gönüllüden oluşan çalışmalarında kopeptin seviyelerinde enfeksiyonu olmayan hastalardan sepsis, ciddi sepsis

ve septik şoka kadar basamak şeklinde bir artış saptanmıştır. Tüm hastaların kopeptin seviyesi ile interlökin-6, CRP, PCT ve APACHE II skoru arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (7).

Müller ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) olan 545 olguda ve 50 sağlıklı kontrol grubunda serum kopeptin seviyeleri ölçülmüş, kontrol grubuna göre ASYE tanılı olgularda ortalama kopeptin seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TKP tanısı alan olgularda kopeptin seviyelerinin daha da yüksek olduğunu göstermişlerdir. Pnömoni ağırlığını gösteren PSİ ile kopeptin seviyeleri arasında doğrusal ilişki olduğu görülmüştür. Pnömoniyeye bağlı ölen hastaların yatış esnasındaki plazma kopeptin seviyeleri, hayatta kalanlara göre yüksek bulunmuştur (80). Krüger ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli bir çalışmada da ardışık olarak alınan toplum kökenli pnömoni (TKP)'li 589 olgu çalışmaya dahil edilmiş; olgularda kopeptin, proANP, CRP, PCT seviyeleri ölçülmüştür. Ölen hastalarda, 28 gün içinde hayatta kalanlara göre ortalama kopeptin ve proANP seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (81). Masia ve arkadaşlarının TKP olguları ile yaptıkları benzer çalışmada kontrol grubuna göre pnömoni grubunda kopeptin ve proANP seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Aynı belirteçlerin seviyesi ölen hasta grubunda yaşayan hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. PSİ ve kopeptin, PSİ ve proANP arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Kopeptin için cut off değeri > 18,9 pmol/L olarak alındığında mortaliteyi % 71,4 duyarlılık, % 79,5 özgüllük ile belirlemiştir. Çok değişkenli analizler yapıldığında; sadece kopeptin seviyesi TKP'de mortalite için bağımsız prediktör olarak saptanmıştır (169). Bu üç çalışmada da dolaşımdaki kopeptin seviyeleri ile PSİ ve CURB-65 skorlamaları kullanılarak pnömoninin klinik şiddeti değerlendirildiğinde aralarında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiş, serum kopeptin tayininin, ASYE özellikle de pnömoni risk sınıflamasında bir biyolojik belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Seligman ve arkadaşları tarafından 71 VİP olgusu ile yapılan çalışmada, 28 günlük takibe göre yaşayan hasta grubunda ölen hasta grubuna göre 0. gün ve 4. günlerde kopeptin seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Septik şok tablosunda

olan hasta grubunda 0. gün ve 4. günlerde kopeptin seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve sepsisten ciddi sepsis ve septik şoka kadar dereceli artış saptanmıştır. Lojistik regresyon analizleri yapıldığında her iki gün için de sadece kopeptin seviyesi mortalite için bağımsız prediktör olarak saptanmıştır (12). Bildiğimiz kadarı ile, literatürde kopeptinin VİP'te mortalite açısından bağımsız prediktör role sahip olduğunun saptandığı başka çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda yaşayan ve ölen olgu grupları arasında kopeptin düzeyi açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu durum çalışmamızda sağlıklı gönüllülerden oluşan bir kontrol grubunun olmamasından, bizim çalışmamızdaki olguların komorbid hastalıklarının fazla olması ve yeni bir biyokimyasal parametre olan kopeptinin diğer hastalıklarda da artmış olabileceğinden veya literatürdeki çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde, kopeptinin VİP'ten daha çok TKP olgularında tedavi yanıtı ve mortalite ile ilişkili olabileceğinden kaynaklanmış olabilir. Bununla birlikte tedavi yanıtı olan olgularda, tedavi yanıtı olmayan olgular ile karşılaştırıldığında kopeptin değerlerinde 4. gün ile 7. gün farklarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu sonuca göre kopeptinin, VİP tedavi takibinde kullanılabilirse de tedavi yanıtını erken öngören bir parametre olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz. Kopeptinin ile ilgili bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; çalışmamızda PCT ve CRP takibinin, diğer çalışmalarda olduğu gibi, VİP tedavi takibinde etkin olduğu saptanmıştır. Skorlama sistemlerinden ise APACHE II tedavi yanıtını ön görmede anlamlı bulunmuştur. Mortaliteyi öngörmede APACHE II ve prokalsitonin anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları kontrol grubunun olmaması ve hasta sayısının az olmasıdır. Olgular arasında kopeptin açısından anlamlı fark bulunmasa da, bu sonucun çalışmamızda olgu sayısının az olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Kopeptin ile ilgili, kontrol grubunun da dahil edildiği, geniş çaplı, multidisipliner çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda olguların ortalama yaşı 60 olarak tespit edildi. Hastanede yatmakta olan olgularda, yaşlı olanlarda komorbid hastalıklar nedeniyle daha fazla entübasyon ve yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi, yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yaş ortalamalarının yüksek olması gibi nedenlerle VİP olgularımızda yaş ortalamasının yüksek olduğu düşünüldü.
2. Olguların çoğunluğu; literatür ile uyumlu olarak, geç VİP olgularından oluşmaktaydı (% 76).
3. Olgularda mortalite oranı % 58 olarak saptandı. Hastanemiz anestezi yoğun bakım ünitesinin 3. basamak yoğun bakım hizmeti veriyor olması ve çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon oranının yüksek olması nedeniyle mortalite oranının yüksek olduğu düşünüldü.
4. Olguların alt solunum yolu örneklerinin kantitatif bakteriyolojik incelemelerinde tüm olgularda etken mikroorganizma üredi. İzole edilen mikroorganizmaların tamamı gram negatif basıldı ve en sık izole edilen mikroorganizma *A. baumannii* (% 54) idi. Diğer en sık izole edilen mikroorganizmalar ise sırasıyla *P. aeruginosa* (% 24) ve *K. pneumoniae* (% 14) oldu. Beş olguda polimikrobiyal üreme saptandı. Elde edilen sonuçlar, olgularda geç VİP oranının yüksek bulunmasına bağlandı. Geç VİP oranının yüksek olması olguların yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri ve mekanik ventilasyon desteği sürelerinin uzun olduğunu göstermektedir. Buna bağlı olarak dirençli gram negatif bakteriler ile kolonizasyon ve enfeksiyon oranlarının yüksek olmaktadır.
5. Olguların % 76'sının kan kültürlerinde üreme olmadı. Dört (% 8) olguda *A. baumannii*, 2 (% 4) olguda *E. coli*, 2 (% 4) olguda *Pseudomonas spp.* bakteriyemisi saptandı.
6. Olgularda çoklu ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon oranı % 64 olarak saptanmış olup olguların hastanede yatış sürelerinin uzun olması, altta yatan ciddi hastalıklarının olması, hastanemiz anestezi yoğun bakım ünitesinde *Acinetobacter baumannii* ile kolonizasyon ve enfeksiyon

oranlarının yüksek olması gibi nedenlerle bu oranın yüksek olduğu düşünöldü.

7. Olguların toplam tedavi süresi ortalama $16,1 \pm 5,9$ olarak bulunmuş olup olgularımızda dirençli bakteriler (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumonia*) ile enfeksiyon oranının yüksek olması ve bu olgularda daha yüksek nüks riski olması nedeniyle tedavi süreleri uzun tutulmuştur.
8. Çalışmamıza alınan olgulara alt solunum yolu örneklemeleri alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi başlanmış, kültür antibiyogram sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde bu tedavinin olguların % 56'sında uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Bu oran, hastanemizde ampirik antibiyotik seçiminin lokal sörveyans verileri gözönünde bulundurulurak yapılmasına bağlandı. Hastanemiz anestezi yoğun bakım ünitesinde çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı gelişen kolonizasyon ve enfeksiyon oranlarının yüksek olması nedeniyle çalışmamızdaki olguların %68'ine kombine tedavi başlanmış, kültür sonuçlarına göre gerekli antibiyotik değışikliğı yapılmıştır.
9. Çalışmamıza alınan olguların % 64'ünde klinik yanıt gözlenmiş olup sonucumuz literatür ile uyumlu görünmektedir. Klinik yanıt alınamayan olgularda; süper enfeksiyon gibi komplikasyonların, tedavi sırasında direnç gelişiminin, yoğun bakım ünitesine yatış tanıları ile ilgili enfeksiyon dışı nedenlerin tedavi başarısızlığına neden olduğu düşünöldü.
10. Olguların % 38'inde septik şok tanısı ile vazopressör/inotrop uygulama ihtiyacı bulunduğu saptandı. Bu oran Türkiye ve dünya verileri ile benzer gözökmektedir. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi, olgularda dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon oranının yüksek olması tedavide güçlük yaratmakta ve sepsis, septik şok gibi komplikasyonları arttırmaktadır.
11. Çalışmamızda; literatür ile uyumlu olarak, tedavi yanıtı olan ve olmayan grupta, PCT değerlerinde 0. gün ile 7. gün ve 4. gün ile 7. gün farklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Ayrıca tedavi yanıtı sağlanan grupta, tedavinin 7. günündeki ortalama PCT düzeyi tedavi yanıtı sağlanamayan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Bu sonuçlar eşliğinde, PCT takibi ile tedavi yanıtını daha

kısa sürelerde öngörerek tedavi süresinin, maliyetin, yan etkilerin ve aynı zamanda direnç gelişiminin azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

12. Çalışmamızda; PCT ile benzer şekilde tedavi yanıtı olan ve olmayan grupta, CRP değerlerinde de 0. gün ile 7. gün ve 4. gün ile 7. gün farklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Literatürdeki diğer çalışmaların çoğunluğundan farklı olarak tedavi yanıtı olan grupta 7. günde CRP değerleri de tedavi yanıtı olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı. ROC analizleri yapıldığında; enfeksiyon belirteçlerinden sadece prokalsitonin değerlerinde cut-off değeri $>0,65$ olarak alındığında mortaliteyi tahmin gücü istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Elde ettiğimiz verilere göre; tedavi sürelerinin PCT ile olduğu kadar CRP takibi ile de kısaltılabileceğini, ancak mortalite öngörüsünde PCT düzeylerinin anlamlı olduğu sonucu çıkarıldı.
13. Çalışmamızda, ek enfeksiyonu olan ve olmayan olgu grupları arasında kopeptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonucun çalışmamızda olgu sayısının az olmasından veya yeni bir enfeksiyon belirtici olan kopeptinin diğer enfeksiyon hastalıklarında da artmış olabileceğinden kaynaklandığı düşünüldü.
14. Çalışmamızda yaşayan ve ölen olgu grupları arasında kopeptin düzeyi açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Bu durum çalışmamızda sağlıklı gönüllülerden oluşan bir kontrol grubunun olmamasından, bizim çalışmamızdaki olguların komorbid hastalıklarının fazla olması ve yeni bir biyokimyasal parametre olan kopeptinin diğer hastalıklarda da artmış olabileceğinden; veya literatürdeki çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde, kopeptinin VİP'ten daha çok TKP olgularında tedavi yanıtı ve mortalite ile ilişkili olabileceğinden kaynaklanmış olabilir. Bununla birlikte tedavi yanıtı olan olgularda, tedavi yanıtı olmayan olgular ile karşılaştırıldığında kopeptin değerlerinde 4. gün ile 7. gün farklarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Bu sonuca göre kopeptinin, VİP tedavi takibinde kullanılabilirse de tedavi yanıtını erken öngören bir parametre olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz.

Kopeptinin ile ilgili bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

15. Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları kontrol grubunun olmaması ve hasta sayısının az olmasıdır. Kopeptin ile ilgili, kontrol grubunun da dahil edildiği, geniş çaplı, multidisipliner çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. ÖZET

Çalışmamız; prospektif olarak, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin 22 yataklı olan üçüncü seviye anestezi yoğun bakım ünitesinde Aralık 2014 ile Temmuz 2015 tarihleri arasında gerçekleştirildi. VİP (ventilatör ilişkili pnömoni) tanısı konulan hastaların takibinde rutin olarak kullanılan enfeksiyon belirteçlerinin ve yeni bir enfeksiyon belirteci olan kopeptinin, ayrıca yoğun bakım ünitelerinde kullanılan skorlama sistemlerinin tedavi yanıtı ve mortalite öngörüsündeki değerinin araştırılması, tedavi yanıtını daha kısa sürelerde öngörerek tedavi süresinin kısaltılması; böylelikle maliyetin, yan etkilerin ve aynı zamanda direnç gelişiminin azaltılması amaçlandı. Enfeksiyon hastalıkları vizitinde tarafımızca VİP tanısı konulan, 18 yaş üzerinde olan 50 olgu çalışmaya dahil edildi. 18 yaşından küçük olan, kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsü, akut iskemik inme, diyabetes insipitus öyküsü olan, yoğun bakımda 7 günden önce ölen veya başka kliniğe nakil edilen olgular çalışmaya alınmadı. Hastalardan tanı konulduktan sonra takip amacı ile hemogram, sedimantasyon, CRP, prokalsitonin değerlerine rutin olarak belirli günlerde (0, 4 ve 7. gün gibi) periferik kan alınarak bakılmaktadır. Çalışmamızda aynı günlerde ek olarak 8-10 ml kan alındı ve alınan kan örnekleri kopeptin ölçümü için - 80 °C'de ölçüm gününe kadar saklandı. SOFA, KPİS, APACHE II skorları aynı günlerde hesaplandı. Tedavi yanıtına ve mortalite durumlarına göre olgular gruplara ayrıldı. Değerlendirilen belirteçlerden PCT ve CRP tedavi yanıtını öngörmeye anlamlı bulundu. Skorlama sistemlerinden APACHE II tedavi yanıtını öngörmeye etkin bulundu. Mortalite öngörüsünde prokalsitonin ve APACHE II anlamlı bulundu. Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları kontrol grubunun olmaması ve hasta sayısının az olmasıdır. Kopeptin ile ilgili, kontrol grubunun da dahil edildiği, geniş çaplı, multidisipliner çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Ventilator ilişkili pnömoni, biyolojik belirteçler, kopeptin

**Role of copeptin, CRP, procalcitonin and scoring systems in the
assessment of the success of ventilator associated pneumonia
treatment and mortality risk**

8. SUMMARY

This prospective observational study was conducted in intensive care unit of department of Anesthesiology and Reanimation in İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi from December 2014 to July 2015. The relationship between infection biomarkers, scoring systems and the patient's clinical and laboratory course was investigated. This study was aimed to shorten the antibiotic treatment by the early prediction of the successful treatment. This will results with lower costs, side effects and antibiotic resistance. Fifty patients who are over 18 years old and diagnosed as VAP (ventilator associated pneumonia) have been included in our study. Patients who are under 18 years old and who have a diagnosis of diabetes insipidus, congestive heart failure, acute myocardial infarction, acute ischemic stroke were not included in the study. In intensive care unit, patients who were diagnosed as VAP (ventilator associated pneumonia) by our infectious diseases visits, are followed after diagnosis by taking peripheral blood on certain days (etc. 0, 4, 7. days). for measurement of blood count, erythrocyte sedimentation rate, CRP, procalcitonin values as infection biomarkers. In our study, addition of 8-10 ml of blood was taken on the same days and blood samples stored at - 80 ° C for the measurement of a new infection biomarker, copeptin, until the day of the measurement. SOFA, CPIS, APACHE II scores were calculated on the same days. Patients were divided into groups according to their treatment response and mortality. In our results, only CRP, PCT values and APACHE II score predicted the success of treatment. Prokalsitonin values and APACHE II score significantly predicted mortality. There were two limitations of our study. First, there was a small number of cases in each group. Second, our study was not designed to include a control group. Although there was no difference between the case groups for the copeptin,

we believe that this result is due to the small number of cases. We think that there is a need of large, multicenter, multidisciplinary studies about copeptin and VAP treatment.

Keywords: Ventilator associated pneumonia, biomarker, copeptin

9. KAYNAKLAR

1. Bassetti M, Taramasso L, Giacobbe DR, Pelosi P. Management of ventilator-associated pneumonia: epidemiology, diagnosis and antimicrobial therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10(5):585-596.
2. Lee MS, Walker V, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. The epidemiology of ventilator-associated pneumonia in a network of community hospitals: a prospective multicenter study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34(7):657-662.
3. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(7):867-903.
4. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R, CDC; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53:1-36.
5. Nseir S, Marquette CH. Diagnosis of hospital-acquired pneumonia: postmortem studies. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17(4):707-716.
6. Dunser MW, Wenzel V, Mayr AJ, Hasibeder WR. Management of vasodilatory shock: defining the role of arginine vasopressin. *Drugs* 2003; 63(3):237-256.
7. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007; 28(2):219-226.
8. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly* 2010; 140:w13101.
9. Rutishauser J. Copeptin: diagnostic parameter, biomarker, or both? *Ther Umsch* 2009; 66(11):731-734.
10. Lee JH, Chan YH, Lai OF, Puthuchery J. Vasopressin and copeptin levels in children with sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2013; 39(4):747-753.
11. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections--hope for hype. *Swiss Med Wkly* 2009; 139(23-24):318-326.
12. Seligman R, Papassotiropoulos J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia *Crit Care* 2008; 12(1):R11.

13. Kılınç O, Ece T, Arman D, Bacakoğlu F, Çakar N, Çakır N et al. Türk Toraks Derneği erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Derg* 2010; 10(ek sayı 2):3-28.
14. 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(4):388–416.
15. Simsek S, Yurtseven N, Gercekoglu H, İzgi F, Sohtorik U, Canik S et al. Ventilator associated pneumonias in a cardiothoracic surgery centre postoperative intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001; 47(4):321-324.
16. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Moreno CA, Mehta Y, Higuera F et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006; 145(8):582-591.
17. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arıkan OA, Ozgultekin A, Yalcin AN, Koksall İ et al. Device-associated hospital acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect* 2007; 65(3):251-257.
18. Ulusal hastane enfeksiyonları sürveyans ağı özet raporu, 2014. T.C Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı, Mayıs 2015. <http://saglik.gov.tr/TR/dosya/1-97084/h/2014-ulusal-ozet-rapor-1.pdf>
19. Öncül O. Ventilatörle ilişkili pnömonilerin tedavisi. *J Turk Soc Intens Care* 2007; 5(Özel sayı): 49-53
20. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med* 2009; 37(8):2360-2368.
21. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the Bacterial Etiology of Early-Onset and Late-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Subjects Enrolled in 2 Large Clinical Studies. *Respir Care* 2013; 58(7):1220-1225.
22. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 2005; 50(6):725-739.
23. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: a review. *Eur J Intern Med* 2010; 21(5):360-368.
24. Gil-Perotin S, Ramirez P, Marti V, Sahuquillo JM, Gonzalez E, Calleja I, et al. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. *Crit Care* 2012; 16(3):R93.

25. Burioka N, Takano K, Chikumi H, Suyama H, Sako T, Sasaki T. Clinical and in vitro evaluation of membrane humidifier that does not require addition of water. *Respir Med* 2000; 94(1):71-75.
26. Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 2004; 141(4):305-313.
27. Pneumatikos IA, Dragoumanis CK, Bouros DE. Ventilator-associated pneumonia or endotracheal tube-associated pneumonia? An approach to the pathogenesis and preventive strategies emphasizing the importance of endotracheal tube. *Anesthesiology* 2009; 110(3):673-680.
28. Oliveira J, Zagalo C, Cavaco-Silva P. Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Rev Port Pneumol* 2014; 20: 152-161.
29. Koenig SM, Truitt JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(4):637-657.
30. Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26(2):140-150.
31. Kaya A, Çelik G. Hastane kökenli pnömonide tanı. *Güncel Akciğer Hastalıkları Serisi* 2004; 8:26-43.
32. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993; 103(2):547-553.
33. Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, Bauer T, Cabello H. Clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate postmortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54(19):867-873.
34. Baselski VS, el-Torky M, Coalson JJ, Griffin JP. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator associated pneumonia. *Chest* 1992; 102(5 Suppl 1):571-579.
35. Yahyaoglu M. Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında endotrakeal aspirat kantitatif kültürü ile mini-bal kantitatif kültürü arasındaki uyum. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Uzmanlık Tezi. İstanbul: T.C S.B İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.*
36. Bregeon F, Papazian L, Thomas P, Carret V, Garbe L, Saux P et al. Diagnostic accuracy of protected catheter sampling in ventilator-associated bacterial pneumonia. *Eur Respir J* 2000; 16(5):969-975.
37. Sevinç C. Ventilatör ilişkili pnömoninin invaziv ve non-invaziv yöntemlerle mikrobiyolojik tanısı. *Yogun Bakım Derg* 2007; 7(3):287-291.
38. Goldberg AE, Malhotra AK, Riaz OJ, Aboutanos MB, Duane TM, Borchers CT et al. Predictive value of broncho-alveolar lavage fluid Gram's stain in

- the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a prospective study. *J Trauma* 2008; 65(4):871-878.
39. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117(4 Suppl 2):198-202.
 40. York MK, Gilligan P, Church DL. Lower respiratory tract cultures. In: Garcia LS (ed). *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 3rd Ed. Washington D.C. American Society for Microbiology, 2010; pp. 3.11.2.1-3.2.20.
 41. Pavao P. Serum markers in community acquired pneumonia and ventilator associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(2):157-162.
 42. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, Fisher CJ Jr, Faist E, Reinhart K. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 2003; 31(5):1560-1567.
 43. Duru S. Pnömoni ve biyobelirteçler. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014; 2(1):78-85.
 44. Uğuz N, Çelik T, Torun-Güngör O, Bal C, Bakır F, Kazancı F. Yaşlı hastalarda yüksek eritrosit sedimentasyon hızının nedenlerinin incelenmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2013; 70(3):135-140.
 45. Dinç A. Sedimentasyon yüksekliğine yaklaşım. In: Koçar İH, Erikçi S, Baykal Y (eds). *İç Hastalıklarında Karar Verme*. Ankara: GATA Basımevi, 2002: 483-484.
 46. Happe MR, Battafarano DF, Dooley DP, Rennie TA, Murphy FT et al. Validation of the Diesse Mini-Ves erythrocyte sedimentation rate (ESR) analyzer using the Westergren ESR method in patients with systemic inflammatory conditions. *Am J Clin Pathol* 2002; 118(1):14-17.
 47. Hameed MA, Wagas S. Physiological basis and clinical utility of erythrocyte sedimentation rate. *Pak J Med Sci* 2006; 22(2):214-218.
 48. Volanakis JE. Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38(2-3):189-197.
 49. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; 47(3):418-425.
 50. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2(3):ofv098.
 51. Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46(7):934-938.

52. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102(18): 2165-2168.
53. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Jeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103(21):2531-2534.
54. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: Implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000; 192(9):1353-1364.
55. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1):396-404.
56. Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28(2):458–461.
57. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005; 351(1-2):17-29.
58. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(2):206-217.
59. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 2011; 9:107.
60. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(6): 1605-1608.
61. Panico C, Nylen E. Procalcitonin beyond the acute phase: novel biomediator properties? *BMC Med* 2013; 11:189.
62. Meisner M. Procalcitonin (PCT) A new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. Revised and expanded ed. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2000.
63. Georgopoulou AP, Savva A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Georgitsi M, Raftogiannis M, Antonakos N et al. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *J Crit Care* 2011; 26(3):331.e1–e7.
64. Summah H, Qu JM. Biomarkers: a definite plus in pneumonia. *Mediators Inflamm* 2009; 2009:675753.

65. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome; *Clin Chim Acta* 2005; 351(1-2):17-29.
66. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections; *The Scientific World Journal* 2010; 10:1941-1946.
67. Shehabi Y, Seppelt I. Pro/Con debate: is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients? *Crit Care* 2008; 12(3):211.
68. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:84–93.
69. Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 2002; 96(1):74–79.
70. 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(1):48–53.
71. 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(4):805-811.
72. 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(2):R88.
73. Torres A, Ewig S. Nosocomial and Ventilator-Associated Pneumonia; *European Respiratory Monograph Number 53*. Plymouth: European Respiratory Society, 2011.
74. Ishikawa SE, Schrier RW. Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion. *Clin Endocrinol* 2003; 58(1):1-17.
75. Juul KV, Bichet DG, Nielsen S, Nørgaard JP. The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306(9):931-940.
76. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, König C, Müller B et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29(3):341–346.
77. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG et al. C-Terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in

- acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007; 115(16):2103-2110.
78. Jochberger S, Dörler J, Luckner G, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H et al. The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2009; 37(2):476-482.
 79. Jochberger S, Morgenthaler NG, Mayr VD, Luckner G, Wenzel V, Ulmer H et al. Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4381-4386.
 80. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Müller C, Bingisser R et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(2):145-152.
 81. Krüger S, Papassotiriou J, Marre R, Richter K, Schumann C, von Baum H et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med* 2007; 33(12):2069-2078.
 82. Fleig V, Brenck F, Wolff M, Weigand MA. Scoring systems in intensive care medicine: principles, models, application and limits. *Anaesthesist* 2011; 60(10):963-974.
 83. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care* 2010; 14(2):207.
 84. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care* 2008; 12(6):R161.
 85. Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems *Hepatology* 2001; 34(2):255-261.
 86. 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 Respir Dis* 1991; 143:1121-1129.
 87. Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1982-1991.
 88. Koenig SM, Truitt JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(4):637-57.
 89. Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, González J et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients

- needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(1):137–141.
90. Shiozaki A, Fujiwara H, Okamura H, Murayama Y, Komatsu S, Kuriu Y et al. Risk factors for postoperative respiratory complications following esophageal cancer resection. *Oncol Lett* 2012; 3(4):907– 912.
 91. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing Pneumonia during Mechanical Ventilation The Clinical Pulmonary Infection Score Revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(2): 173–179.
 92. 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. *Crit Care* 2008; 12(2):R56.
 93. Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care* 2011; 56(8):1087-1094.
 94. Balkan I, Bilgöl M, Öztürk R. Primer Kan Dolaşımı İnfeksiyonu ve Ventilatörle İlişkili Pnömoni Olgu Tanımlarında Güncellemeler. *Yogun Bakım Derg* 2013; 11(2):45-55.
 95. File TM Jr. Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: review of recent international guidelines. *Clin Infect Dis* 2010; 51(Suppl 1):S42-47.
 96. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of the outcome of adequate empirical antibiotherapy in patients admitted to the intensive care unit for sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(12):2742–2751.
 97. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzon J, Violi D, Prignoni A et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27(1):158–164.
 98. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(4):1306–1311.
 99. Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulous GM, Carmeli Y. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. *Arch Intern Med* 2002; 162(2):185-190.
 100. Svediene S, Ivaskevicius J. Actualities of adults' ventilator-associated pneumonia. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42(2):91-97.

101. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2):608–613.
102. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(3):837–843.
103. Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006; 130(2):597–604.
104. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31(3): 676–682.
105. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006; 10(5):R125.
106. Ertürk A, Çiçek AÇ, Köksal E, Köksal ZŞ, Özyurt S. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar Ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2012; 26(1):1-9.
107. Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, Singh A, Malik S, Khanna A. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med* 2011; 15(2):96-101.
108. Blot S, Koulenti D, Dimopoulos G, Martin C, Komnos A, Krueger WA et al. Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients. *Crit Care Med* 2014; 42(3):601-609.
109. Bonten MJM, Kollef MH, Hall JB. Risk factors for ventilator-associated pneumonia: from epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis* 2004; 38(8):1141-1149.
110. Tomak Y, Ertürk A, Şen A, Erdivanlı B, Kurt A. Ventilator-associated pneumonia rate and causative microorganisms in an anesthesia intensive care unit. *SETB* 2012; 46(3):115-119.
111. Bilici A, Karahocagil MK, Yapıcı K, Göktaş U, Yaman G, Katı İ et al. Ventilatör ilişkili pnömoni sıklığı, risk faktörleri ve etkenleri. *Van Tıp Derg* 2012; 19(4):170-176.

112. Uslu M, Öztürk DB, Kuşçu F, Aslan V, Gürbüz Y, Tütüncü EE et al. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ventilatörle ilişkili pnömoni gelişmesinde etki eden risk faktörleri. *Klimik Derg* 2010; 23(3):83-88.
113. Giard M, Lepape A, Allaouchiche B, Guerin C, Lehot JJ, Robert MO et al. Early- and late-onset ventilator-associated pneumonia acquired in the intensive care unit: comparison of risk factors. *J Crit Care* 2008; 23(1):27-33.
114. Golia S, Sangeetha KT, Vasudha CL. Microbial profile of early and late onset ventilator associated pneumonia in the intensive care unit of a tertiary care hospital in bangalore, India. *J Clin Diagn Res* 2013; 7(11):2462-2466.
115. Werarak P, Waiwarawut J, Tharavichitkul P, Pothirat C, Rungruanghiranya S, Geater SL et al. Acinetobacter baumannii nosocomial pneumonia in tertiary care hospitals in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2012; 95(Suppl 2):S23-33.
116. Nakaviroj S, Cherdrungsi R, Chaiwat O. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in the surgical intensive care unit, Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai* 2014; 97(Suppl 1):S61-68.
117. Reechaipichitkul W, Phondongnok S, Bourpoern J, Chaimanee P. Causative agents and resistance among hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia patients at Srinagarind Hospital, northeastern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2013; 44(3):490-502.
118. Enne VI, Personne Y, Grgic L, Gant V, Zumla A. Aetiology of hospital-acquired pneumonia and trends in antimicrobial resistance. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20(3):252-258.
119. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: incidence and risk factors. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3(10):771-777.
120. Quartin AA, Scerpella EG, Puttagunta S, Kett DH. A comparison of microbiology and demographics among patients with healthcare-associated, hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia: a retrospective analysis of 1184 patients from a large, international study. *BMC Infect Dis* 2013; 13:561.
121. Chawla R. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *Am J Infect Control* 2008; 36(Suppl 4):93-100.
122. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51(Suppl 1):81-87.

123. Şenol G, Böncü M, Çırak AK, Özkan SA. Hospital acquired pneumonias in a medical intensive care unit of chest diseases hospital incidence, risk factors and antibiotic resistance of etiologic agents. *Eurasian J Pulmonol* 2006; 8(4):143-150.
124. Dirican M, Öz AT, Pullukçu H, Aydemir Ş, Bacakoğlu F. Solunumsal yoğun bakım ünitesinde florokinolon kullanımının hastane kökenli MRSA enfeksiyonu gelişimine ve prognoza etkisi. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48(1):28-39.
125. Ahmed NH, Hussain T, Biswal I. Antimicrobial resistance of bacterial isolates from respiratory secretions of ventilated patients in a multi-specialty hospital. *Avicenna J Med* 2015; 5(3):74-78.
126. Charles MP, Easow JM, Joseph NM, Ravishankar M, Kumar S, Sivaraman U. Aetiological agents of ventilator-associated pneumonia and its resistance pattern - a threat for treatment. *Australas Med J* 2013; 6(9):430-434.
127. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Rasitha D, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: role of multi-drug resistant pathogens. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4(4):218-225.
128. Bekaert M, Timsit JF, 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(10):1133-1139.
129. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27(2):355-362.
130. Lopez-Ferraz C, Ramírez P, Gordon M, Marti V, Gil-Perotin S, Gonzalez E et al. Impact of microbial ecology on accuracy of surveillance cultures to predict multidrug resistant microorganisms causing ventilator-associated pneumonia. *J Infect* 2014; 69(4):333-340.
131. De Bus L, Saerens L, Gadeyne B, Boelens J, Claeys G, De Waele JJ et al. Development of antibiotic treatment algorithms based on local ecology and respiratory surveillance cultures to restrict the use of broad-spectrum antimicrobial drugs in the treatment of hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: a retrospective analysis. *Crit Care* 2014; 18(4):R152.
132. Bouza E, Burillo A. Advances in the prevention and management of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(4):345-351.
133. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones NR et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe and the Western Pacific region for the

- SENTRY Antimicrobiol Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32(Suppl 2):S114-132.
134. 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(19):2588-2598.
 135. Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19(1):19-53.
 136. Wilke M, Grube R. Update on management options in the treatment of nosocomial and ventilator assisted pneumonia: review of actual guidelines and economic aspects of therapy. *Infect Drug Resist* 2013; 7:1-7.
 137. 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):181-186.
 138. Aydogdu M, Gursel G. Predictive factors for septic shock in patients with ventilator-associated pneumonia. *South Med J* 2008; 101(12):1222-1226.
 139. Dominguez AA, Arango MV, Torres A. Treatment failure in patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27(1):104-114.
 140. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007; 30(3):556-573.
 141. Palazzo SJ, Simpson T, Schnapp L. Biomarkers for ventilator-associated pneumonia: review of the literature. *Heart Lung* 2011; 40(4):293-298.
 142. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuguillo JM et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 31(2):356-362.
 143. 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(5):481-487.
 144. Determann RM, Millo JL, Gibot S, Korevaar JC, Vroom MB, van der Poll T et al. Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2005; 31(11):1495-1500.

145. Luyt CE, Combes A, Reynaud C, Hekimian G, Nieszkowska A, Tonnellier M et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008; 34(8):1434–1440.
146. Gibot S, Cravoisy A. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection. *Clin Med Res* 2004; 2(3):181–187.
147. Oppert M, Reinicke A, Müller C, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2002; 53(2):167–170.
148. Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 2009; 37(6):497–507.
149. 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(10):1059–1066.
150. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C et al. Use of procalcitonin to reduce patients exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9713):463–474.
151. Boeck L, Eggimann P, Smyrniotis N, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide and procalcitonin improve survival prediction in VAP. *Eur Respir J* 2011; 37(3):595-603.
152. Tanrıverdi H, Tor MM, Kart L, Altın R, Atalay F, SumbSümbüloğlu V. Prognostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in critically ill patients who developed ventilator-associated pneumonia. *Ann Thorac Med* 2015;10(2):137-142.
153. Siempos II, Vardakas KZ, Kyriakopoulos CE, Ntaidou TK, Falagas ME. Predictors of mortality in adult patients with ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Shock* 2010; 33(6):590-601.
154. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: a systematic review. *Crit Care*. 2008; 12(6):R161.
155. Ceylan E, İtil O, Arı G ve ark. İç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde izlenmiş hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler. *Toraks Derg* 2001; 2(1):6-12.

156. Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. A comparison of APACHE II and CPIS scores for the prediction of 30-day mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Int J Infect Dis* 2015; 30:144-147.
157. Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-Reactive Protein, and APACHE II scores for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(2):93-100.
158. Huang KT, Tseng CC, Fang WF, Lin MC. An early predictor of the outcome of patients with ventilator-associated pneumonia. *Chang Gung Med J* 2010; 33(3):274-282.
159. Gursel G, Demirtas S. Value of APACHE II, SOFA and CPIS scores in predicting prognosis in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respiration* 2006; 73(4):503-508.
160. Su LX, Meng K, Zhang X, Wang HJ, Yan P, Jia YH et al. Diagnosing ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with sepsis. *Am J Crit Care*. 2012; 21(6):e110-119.
161. Hoeboer SH, Alberts E, van den Hul I, Tacx AN, Debets-Ossenkopp YJ, Groeneveld AB. Old and new biomarkers for predicting high and low risk microbial infection in critically ill patients with new onset fever: a case for procalcitonin. *J Infect* 2012; 64(5):484-493.
162. Zhang Q, Dong G, Zhao X, Wang M, Li CS. Prognostic significance of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones in early sepsis: a study performed in the emergency department. *Intensive Care Med* 2014; 40(10):1499-1508.
163. Palmiere C, Augsburger M. Copeptin as a diagnostic biomarker for sepsis-related deaths. *Peptides* 2014; 59:75-78.
164. Hicks CW, Engineer RS, Benoit JL, Dasarathy S, Christenson RH, Peacock WF. Procalcitonin as a biomarker for early sepsis in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 2014; 21(2):112-117.
165. Fluri F, Morgenthaler NG, Mueller B, Christ-Crain M, Katan M. Copeptin, procalcitonin and routine inflammatory markers-predictors of infection after stroke. *PLoS One* 2012; 7(10):e48309.
166. Kolditz M, Halank M, Schulte-Hubbert B, Bergmann S, Albrecht S, Höffken G. Copeptin predicts clinical deterioration and persistent instability in community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2012; 106(9):1320-1328.
167. Zhao YF, Lin Y, Zhang WG. Clinical significance of serum copeptin in patients with community-acquired pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2009; 32(12):911-914.

168. Boeck L, Eggimann P, Smyrnios N, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, Morgenthaler NG, Rakic J, Tamm M, Stolz D. The Sequential Organ Failure Assessment score and copeptin for predicting survival in ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2012; 27(5):523.e1-9.
169. Masiá M, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Hernández I, Shum C, Gutiérrez F. Midregional pro-A-type natriuretic peptide and carboxy-terminal provasopressin may predict prognosis in community-acquired pneumonia. *Clin Chem* 2007; 53(12):2193-2201.

10. EKLER

Ek 1: Etik kurul onay yazısı

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Ventilatör ilişkili pnömoni tedavide copeptinin yeri			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR			
	TELEFON	0 232 245 04 38 --- 0 232 244 44 44 / 1234			
	FAKS	0 232 245 04 38			
	E-POSTA	ikcetik@gmail.com			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Serap URAL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi - Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	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"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bumin N. DÜNDAR Başkan					
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	03.09.2014		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	03.09.2014		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	03.09.2014		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/> 03.09.2014			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ventilatör ilişkili pnömoni tedavisi takibinde copeptinin yeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KARAR BİLGİLERİ	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>
	Karar No: 152	Tarih: 24.09.2014
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili 10.09.2014 tarihli etik kurul toplantısında istenen düzeltmeleri araştırmacılar tarafından yapılmış ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. *Klinik Araştırmalar 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	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bumin N.DÜNDAR /Başkan	Çocuk Sağ ve Hast	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. H. Sabiha TÜRE / Başkan Yrd.	Nöroloji	İKÇÜTF	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"/>	
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Raportör	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	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"/>	
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN	Kadın Hast. ve Doğ.	Tepecik EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Abdi SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	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. M. İsa KARA	Ağız-Diş-Çene Cer	İKÇÜDHF	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. Sibel AYIK (ÖKTEM)	Göğüs Hast	İKÇÜTF	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"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Cemal KAHYA	Biyofizik	İKÇÜTF	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"/>	
Uzm. Dr. Asya Banu TOPUZOĞLU	Halk Sağlığı	İzmir İl Sağlık Müdürlüğü	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"/>	
Av. Fatma GÜLMEZOĞLU	Avukat	İKÇÜ	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"/>	Katılmadı
Ömür AKYILDIZ	Sivil	İKÇÜAEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

*:Toplantıda Bulunma

Ek 2: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

[LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!...]

Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrasında özgür iradenizle vermeniz gerekmektedir.

1.ARAŞTIRMAYLA İLGİLİ BİLGİLER:

Araştırmanın Adı: Ventilatör ilişkili pnömoni hastalarında tedavi ve prognozu değerlendirmede kopeptin, CRP, prokalsitonin ve skorlama sistemlerinin değeri

Araştırmanın İçeriği: Yoğun bakımda tedavi gören, solunum cihazı ile ilişkili zatürre tanısı alan hastalardan tedavi takibinde kontrol için kan alınacağı zaman fazladan 5 ml kan alınarak(0-4-7. günlerde olmak üzere toplam 3 kez alınacaktır) kopeptin adı verilen bir belirteçin düzeyi çalışılacak ve hastanızın diğer kan değerleri ile karşılaştırılacaktır.

Araştırmanın Amacı: Yoğun bakımlarda tedavi gören, solunum cihazına bağlı olan hastalarda zatürre gelişmesi yoğun bakımda meydana gelen en ciddi enfeksiyondur. Bu hastalığa yakalanan hastalarda yüksek ölüm oranları görülebilmektedir. Ayrıca hastanede kalış süresinin uzamasına neden olmaktadır. Bu hastalığın tanısını koymak oldukça güçtür. Klinik değerlendirme tek başına yeterli olmamaktadır. Görüntüleme yöntemleri, kan tahlilleri, balgam örneklerinin tahlilleri birlikte değerlendirilmektedir. Yine de bu hastalığın tanısında kullanılan ideal bir yöntem bulunmamaktadır. Son yıllarda bu hastalığın tanısında kullanılan yeni bir belirteç olan kopeptinin çalışmamızda tedavi takibindeki değerinin belirlenmesi planlanmıştır.

Böylelikle tedaviye yanıtın erken değerlendirilmesi, hastanede yatış süresinin kısaltılması amaçlanmıştır.

Araştırmanın Öngörülen Süresi: 1 yıl

Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 50 hasta

Araştırmada İzlenecek Uygulamalar ve Tedavi:

Hastanız solunum cihazı ile ilişkili zatürre tanısı aldıktan sonra rutin alınan kan tetkikleri dışında 5 ml fazladan kan alınacaktır. (0-4-7. günlerde olmak üzere toplam 3 kez alınacaktır) Kopeptin adı verilen bir belirtecin düzeyi çalışılacak ve hastanızın diğer kan değerleri ile karşılaştırılacaktır.

Elde edilen veriler istatistiksel bilimsel veri için kullanılacaktır. Hiçbir şekilde hastanızın tedavisi aksamayacak veya etkilenmeyecektir.

2.ARAŞTIRMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR(LAR):

Bu araştırmaya katılmanız durumunda hastanızla tarafımca da bizzat ilgilenilecek ve tetkik ve tedavilerin en uygun şekilde sürdürülmesi sağlanacaktır. Elde edilen veriler doğrultusunda solunum cihazı ile ilişkili zatürre tedavi takibinde copeptin düzeyinin kullanılabilirliği değerlendirilecektir.

3.GÖNÜLLÜNÜN UYGULAMA SIRASINDA KARŞILAŞABİLECEĞİ RİSKLER VE RAHATSIZLIKLAR:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlem ve tedavilerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin bulunduğu yerde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir.

4.GÖNÜLLÜLER İÇİN ARAŞTIRMADAN BEKLENEN TIBBİ YARAR:

Elde edilen sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir.

5.GEBELİK:

Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar.

6.ARAŞTIRMAYA SEÇENEK OLAN GİRİŞİMLER YA DA TEDAVİLER KONUSUNDA BİLGİLENDİRİLME

Solunum cihazı ile ilişkili zatürre tanısı almış olan hastanıza uygun tedaviler en kısa zamanda başlanacaktır. Bu çalışmadan dolayı tedavide herhangi bir aksama-gecikme yaşanmayacağı gibi hastanız düzenli olarak takip edilecektir.

7.ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA DURUMLARI

8.ARAŞTIRMA KAPSAMINDAKİ GİDERLERİN KARŞILANMASI

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size ödetilmeyecektir.

9.ARAŞTIRMAYA KATILMA DURUMUNDA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

10.ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN İRTİBAT

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun ya da diğer rahatsızlıklarınız için aşağıdaki doktor ile irtibat kurabilirsiniz.

Dr. Özge Yazan : 02322434343 (İç Hat: 2661 veya 1565)

11.ZARARLARIN KARŞILANMASI:

Bu çalışmaya katıldığım için hastam zarar görecektse olursa, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı/doktor tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı hastamın güvencede olduğu bana bildirildi.

12.GÖNÜLLÜLÜK, ARAŞTIRMAYI REDDETME VE ARAŞTIRMADAN ÇEKİLME HAKKI, ARAŞTIRMADAN ÇIKARILMA:

- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- c. Sorumlu araştırmacı/doktora haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.
- d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/doktor ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle ya da almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

13.GİZLİLİK:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

14.ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu** kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma yeterli cevaplar aldım.

Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verildi.

Gönüllünün Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacı- Doktorun

Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

