

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE VENTİLATÖR İLİŞKİLİ**  
**PNÖMONİLİ HASTALARDA BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ**  
**ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Serhat ATALAR**

**TRABZON - 2019**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE VENTİLATÖR İLİŞKİLİ**  
**PNÖMONİLİ HASTALARDA BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ**  
**ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Serhat ATALAR**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Gürdal YILMAZ**

**TRABZON - 2019**

## ÖZET

**Amaç:** Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) tedavisinin optimal süresi halen tartışma konusudur. Rehberlerde 7-14 günlük tedavi önerilmekle beraber çoğu hasta 14 gün veya daha uzun tedavi almaktadır. Tedavinin hangi parametreler ve kriterler ile kısaltılarak bireyselleştirilebileceği konusu açık değildir. Araştırmamızda VİP tanısı alan hastalardaki 7-10 gün tedavi alanlar ile daha uzun süreli tedavi alan iki grubu epidemiyolojik, klinik, radyolojik, laboratuvar verilerinin karşılaştırılması; böylece uygun hastalarda bireyselleştirilmiş kısa süreli tedavi kriterlerinin oluşturulması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma hastanemiz yoğun bakım ünitesinde 01 Ocak 2015-30 Haziran 2018 tarihleri arasında VİP tanısı konmuş hastalarda retrospektif olarak yapıldı. Çalışmamızda dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan 111 hastanın 147 atağı değerlendirildi. Hastalar aldıkları tedavi süresine göre iki gruba (kısa süreli tedavi grubu (KSTG) (7-10 gün) & uzun süreli tedavi grubu (USTG) (>10 gün)) ayrıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda 30 hastanın 35 atağına 7-10 günlük antibiyotik tedavisi, 81 hastanın 112 atağına >10 günlük antibiyotik tedavisi verilmişti. Her iki gruptaki hastaların VİP tanısı konulduğu andaki demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar değerleri çoğunlukla istatistiksel olarak benzerken ( $p>0,05$ ), Glasgow Koma Skoru (GKS) KSTG'de  $7.7\pm 2.4$ , USTG'de  $6.7\pm 2.2$  puan ( $p=0.025$ ), akciğer grafisinde VİP lehine bulgu varlığı KSTG'de %65,7 USTG'de %84,8 ( $p=0.025$ ; OR=0.34; %95 GA=0.13-0.89) idi. Tedavinin 5. günü ateş veya hipotermisi bulunan atak sayıları %8.6 ( $n=3$ ) & %33 ( $n=37$ ) ( $p=0,004$ ; OR=0,19; %95 GA=0,04-0,71), CPIS  $3.8\pm 1,2$  &  $5,0\pm 2,1$  ( $p=0,003$ ), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $335,6\pm 63$  &  $274,9\pm 95,4$  ( $p<0,001$ ), CRP  $10,7\pm 8,5$  &  $14,2\pm 8,5$  ( $p=0,030$ ), PCT  $2,0\pm 3,6$  &  $6,5\pm 12,5$  ( $p=0,009$ ) idi. Tedavi modifikasyon günü  $2,3\pm 1,3$  ( $n=8$ ) &  $5,7\pm 3,9$  ( $n=63$ ) ( $p=0,007$ ) olup, uygun başlanmış olan ampirik tedavi oranları %91,4'e karşı %71,4 idi ( $p=0,021$ ; OR=4,27; %95 GA=1,14-18,85). VİP'e sekonder bakteriyemi %8,6 ( $n=3$ ) 'e karşı %33,9 ( $n=46$ ) oranındaydı ( $p=0,003$ ; OR=0,18; %95 GA=0,04-0,68). Verilerin analizi ile 7 adet kısa süreli tedavi kriteri oluşturuldu; 5. gün ateş olmaması, 5.gün PCT $\leq 0,5$  µg/L olması, 5.gün CRP<15 mg/dL olması, 5. gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>>300 mmHg olması, 5. gün

CPIS  $\leq 4$  olması, bakteriyemi olmaması ve uygun ampirik tedavi başlanmış olması. Dört kriter veya daha fazla kriterin varlığında; duyarlılık %91,4; özgüllük %50,9; pozitif prediktif değer %36,8; negatif prediktif değer %95,0 saptandı. Dört kriter veya daha fazla kriterden birinin 5. gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> >300 mmHg olması şart koşulursa duyarlılık %85,7'e düşse de özgüllük %75'e yükselmekteydi. KSTG'de antibiyotiksiz kalma süresi 15,9±22,7 iken, USTG'de 8,2±10,6 gün (p=0,004), VİP'siz gün sayısı ise 17,6±10,3 & 12,1±10,7 gündü (p=0,004). Tedavi sonunda KSTG'de mortalite yokken, USTG'de 23 (%20,5) mortalite vardı (p=0,008). Gruplarda 28 gün sonunda 2 (%5,7) ölüme karşılık 29 (%25,9) ölüm vardı (p=0,020; OR=0,17 %95 GA=0,03-0,81). Her iki tedavi kolunda da en sık karşılaşılan mikroorganizmalar *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* idi.

**Sonuç:** VİP nedeniyle uygun ampirik tedavi başlanılan ve bakteriyemisi olmayan hastalarda tedavinin 5. günü ateş, prokalsitonin, CRP, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı, CPIS değerleri takip edilerek erken klinik ve laboratuvar cevabı alınan hastalarda kısa süreli tedavi yapılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Ventilatör İlişkili Pnömoni, Kısa Süreli Antibiyoterapi, Bireyselleştirilmiş Tedavi

## SUMMARY

**Background/Aim:** The optimal treatment duration to ventilator-associated pneumonia (VAP) is still a matter of debate. While 7-14 days treatment is advised in guidelines, most patients get 14 day or even a longer treatment duration. It is not clear which parameters or criteria suggest a shorter and individualized treatment duration. Our study aims to compare epidemiologic, clinical and radiological lab data of patients with VAP diagnosis that have received 7 to 10 day treatment duration with those that have received longer treatment duration and thus establish criteria for a short treatment duration.

**Materials and method:** The study was carried out retrospectively on the patients diagnosed with VAP between 1st of January 2015 and 30th of June 2018 in the intensive care unit of our hospital. In our study 147 attacks of 111 patients which received our inclusion and exclusion criteria were assessed. The patients were divided into two groups according to their treatment duration (short-course treatment (7 to 10 days) & long-course treatment (>10 days)).

**Results:** In our study 35 attacks of 30 patients were given 7 to 10 day antibiotic treatment and 112 attacks of 81 patients were given an over 10 day antibiotic treatment. While the demographical and clinical features and lab values of the patients in both groups at the time of VAP diagnosis were mostly statistically similar, Glasgow coma score was  $7.7 \pm 2.4$  points in the short-course treatment group and  $6.7 \pm 2.2$  points in the long-course treatment group ( $p=0.025$ ), VAP on chest radiographies findings %65.7 in the short-course treatment duration group and 84.8% in the long-course treatment duration group ( $p=0.025$ ; OR=0.34; 95% CI=0.13-0.89). The ratio of attacks with fever or hypothermia on the 5th day of the treatment were 8.6% (n=3) & 33% (n=37) ( $p=0,004$ ; OR=0,19; %95 CI=0,04-0,71), CPIS  $3.8 \pm 1,2$  &  $5,0 \pm 2,1$  ( $p=0,003$ ), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $335,6 \pm 63$  &  $274,9 \pm 95,4$  ( $p < 0,001$ ), CRP  $10,7 \pm 8,5$  &  $14,2 \pm 8,5$  ( $p=0,030$ ), PCT  $2,0 \pm 3,6$  &  $6,5 \pm 12,5$  ( $p=0,009$ ). Treatment modification day was  $2,3 \pm 1,3$  (n=8) &  $5,7 \pm 3,9$  (n=63) ( $p=0,007$ ) and the percentages of appropriate empiric treatment initiations were 91,4% versus 71,4% ( $p=0,021$ ; OR=4,27; 95% CI 1,14-18,85). Secondary bacteremia to VAP was at 8,6% (n=3) versus 33,9% (n=38) ( $p=0,003$ ; OR=0,18; 95% CI=0,04-0,68). According the analysis of the data, 7 short-

course treatment criteria were established; lack of fever on the 5th day, PCT being  $\leq 0,5 \mu\text{g/L}$  on the 5th day, CRP being  $<15 \text{ mg/dL}$  on the 5th day,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  being  $>300\text{mmHg}$  on the 5th day, being CPIS value  $\leq 4$  on the 5th day, the lack of bacteremia and the initiation of appropriate empiric treatment. In case of the presence of four or more criteria; sensitivity was 91,4%; specificity was 50,9%; positive predictive value was 36,8%; negative predictive value was 95,0%. If one of the four criteria or more criteria was required to be  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300\text{mmHg}$  on the 5th day, the sensitivity decreased to 85.7% but the specificity increased to 75%. While the antibiotic-free period was  $15,9 \pm 22,7$  days with the patients that received a short-course treatment, it was  $8,2 \pm 10,6$  days with the patients that received a long-course treatment. And the VAP-free days were  $17,6 \pm 10,3$  &  $12,1 \pm 10,7$  ( $p=0,004$ ). While at the end of the treatment there was no mortality in the short-course treatment group, there were 23 (%20,5) mortalities in the long-course treatment group ( $p=0,008$ ). At the end of 28 days, in the groups, there were 2 (5,7%) versus 29 (25,9%) deaths ( $p=0,020$ ;  $\text{OR}=0,17$ ; 95%  $\text{CI } 0,03-0,81$ ). The most common microorganisms in both treatment groups were *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*.

**Conclusion:** For the patients that have been started on an appropriate empiric treatment, that lack bacteremia, and that have shown positive clinical and lab respond to the treatment with their fever, procalcitonin, CRP,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio, CPIS values monitored, a short-course treatment can be carried out.

**Key Words:** Ventilator-Associated Pneumonia, Short-Course Antibiotherapy, Individualized Treatment.

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
ÖZET .....	i
SUMMARY .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	v
KISALTMALAR DİZİNİ .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Epidemiyoloji .....	3
2.2. Etiyoloji .....	3
2.3. Patogenez .....	5
2.4. Risk Faktörleri .....	6
2.5. VİP Tanısı .....	7
2.5.1. VİP tanısında radyolojinin yeri .....	9
2.5.2. VİP tanısında CPIS'in yeri .....	10
2.5.3. VİP tanısında mikrobiyolojik değerlendirme .....	11
2.5.4. VİP tanısında invaziv/non-invaziv örnekleme .....	12
2.5.5. Tanıda biyobelirteçlerin yeri .....	17
2.6. Kültür sonuçlarının gözden geçirilmesi .....	17
2.7. Ayırıcı Tanı .....	18
2.8. Tedavi .....	20
2.9. Tedavi Süresi .....	22
2.10. Tedavi ile gelişebilecek toksisiteler .....	26
2.11. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi ve İzlenmesi .....	26
2.12. Prognoz .....	27
2.13. Önleme .....	28
2.14. VİP Önleme Demetleri .....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	30
3.1. Çalışmanın Yeri, Zamanı ve Etiği .....	30

3.2. Çalışma Dizaynı ve Planı .....	30
3.3. Çalışmaya Dahil Etme ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri .....	30
3.4. Çalışma Protokolü .....	32
3.5. Çalışmanın İçeriği .....	35
3.6. İstatistiksel Analiz .....	37
4. BULGULAR .....	38
5. TARTIŞMA .....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	71
6.1. Sonuçlar.....	71
6.2. Öneriler.....	77
7. KAYNAKLAR .....	79
8. EKLER.....	100



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AFR</b>	Akut Faz Reaktanı
<b>ARDS</b>	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
<b>AUC</b>	Eğri altında kalan alan
<b>BAL</b>	Bronkoalveolar Lavaj
<b>CDC</b>	Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
<b>CKD-EPI</b>	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
<b>COP</b>	Kriptojenik organize pnömoni
<b>CPIS</b>	Clinical Pulmonary Infection Score
<b>CRP</b>	C-Reaktif Protein
<b>ÇİD</b>	Çok ilaca dirençli
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>EKK</b>	Enfeksiyon Kontrol Komitesi
<b>ESH</b>	Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Fraction of inspired oxygen
<b>GA</b>	Güven aralığı
<b>GFR</b>	Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>GKS</b>	Glasgow Koma Skoru
<b>GNB</b>	Gram negatif basil
<b>HKP</b>	Hastane Kökenli Pnömoni
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>IDSA</b>	Infectious Diseases Society of America
<b>IV</b>	İntravenöz
<b>KOAH</b>	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>KSTG</b>	Kısa süreli tedavi grubu
<b>KTÜ</b>	Karadeniz Teknik Üniversitesi
<b>MRSA</b>	Metisilin rezistan <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>MSSA</b>	Metisilin sensitif <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>MV</b>	Mekanik Ventilasyon
<b>NF-GNB</b>	Nonfermenter Gram negatif basil
<b>NPD</b>	Negatif prediktif değer

<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PAAG</b>	Posteroanterior akciğer grafisi
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Arteriyal parsiyel oksijen basıncı
<b>PCT</b>	Prokalsitonin
<b>PPD</b>	Pozitif prediktif değer
<b>PPI</b>	Proton pompa inhibitörleri
<b>PSB</b>	Korunmuş fırça örnekleme
<b>ROC</b>	Receiver operating characteristic
<b>SVK</b>	Santral venöz kateter
<b>TKP</b>	Toplum Kökenli Pnömoni
<b>USTG</b>	Uzun süreli tedavi grubu
<b>VİP</b>	Ventilatör ilişkili Pnömoni
<b>YBÜ</b>	Yoğun Bakım Ünitesi

## TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1. Hastanede Gelişen Pnömoni Etkenleri .....	5
Tablo 2.2. VİP Gelişimini Kolaylaştıran Risk Faktörleri .....	6
Tablo 2.3. Tanıda Kullanılabilecek Bulgu ve Veriler .....	8
Tablo 2.4. CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) .....	11
Tablo 2.5. Ampirik VİP Tedavisi .....	24
Tablo 2.6. VİP Oranlarını Düşürebilecek Müdahaleler .....	28
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Özgeçmişleri .....	38
Tablo 4.2: Gruplara Göre Tanı Günündeki Klinik Özellikler ve Laboratuvar Değerleri .....	39
Tablo 4.3. Grupların Günlere Göre Vücut Isısı Değerleri .....	40
Tablo 4.4. Grupların Tedavi Günlerine Göre Lökosit ve AFR Değerleri .....	41
Tablo 4.5. Grupların Tedavi Günlerine Göre Böbrek Fonksiyon Değerleri .....	42
Tablo 4.6. Grupların Tedavi Günlerine Göre PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , GKS ve CPIS Değerleri .....	43
Tablo 4.7. Etken Mikroorganizma Grupları .....	44
Tablo 4.8. Etken Mikroorganizma Dağılımı .....	44
Tablo 4.9. Tedavi Rejimleri .....	46
Tablo 4.10. Prognoz .....	48
Tablo 4.11. Çalışmada ROC Analiz ile Belirlenen Eşik Değeri, AUC, %95 GA, Duyarlılık, Özgüllük, PPD Ve NPD Sonuçları .....	49
Tablo 4.12. Çalışmada Eşik Değeri, AUC, %95 GA, Duyarlılık, Özgüllük, PPD ve NPD Sonuçlarının Değerlendirilmesinden Sonra Belirlenen “Kısa Süreli Tedavi Kriterleri” .....	50
Tablo 4.13. Belirlenen “Kısa Süreli Tedavi Kriterleri”nin Eşik Değeri, AUC, %95 GA, Duyarlılık, Özgüllük, PPD ve NPD Sonuçları .....	51
Tablo 4.14. Kriterlerin Korelasyon Analizi .....	53
Tablo 4.15. KSTG ve USTG’lerin Belirlediğimiz Kriterlere Uyumu .....	54
Tablo 4.16. Gruplandırılmış Kriterlerin ROC Analizi Sonuçları .....	55
Tablo 4.17. Gruplandırılmış Kriterlerin KSTG ve USTG’ye Göre İstatistiksel Analiz .....	55

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 3.1. Çalışma İçeriği .....	36
Şekil 4.1. Günlere Göre Vücut Isısı Değişimi .....	40
Şekil 4.2. Anlamlı Bulunan Parametrelerin ROC Analizi Grafiği .....	50
Şekil 4.3. Kriterlerin ROC Analizi Grafiği .....	52
Şekil 4.4. Gruplandırılmış Kriterlerin ROC Analiz Grafiği .....	56
Şekil 4.5. Gruplardaki Sayılabilir Değerleri Olan Kriterlerin Error Bar Grafikleri .....	57

## 1. GİRİŞ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında yaklaşık %15-20 arasında değişen sıklıkta görülen sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlardan biridir (1, 2). Yoğun bakım hastalarındaki pnömoni, hastaların mekanik ventilatöre (MV) destek süresini ve hastanede kalma süresini uzatmakta, morbidite ve mortaliteye yol açmakta, maliyeti artırmaktadır (3). VİP’de erken tanı ve etkin tedavi ile mortalitenin azalması sağlanabileceğinden, etiyolojiye yönelik örnekler alındıktan sonra uygun ampirik antimikrobiyal tedavinin başlanması gereklidir (1).

VİP tanısı konulan hastalar çoğunlukla 14 gün antibiyotik tedavi almaktadır. Tedavi süresinin uzatıldığı durumlar da siktir. Bunun sonucunda, antimikrobiyal tedavi süresinin uzunluğu; direnç oranlarını arttırmakta, ilaç toksisitesine ve ilaç-ilaç etkileşimlerine zemin oluşturmakta, maliyeti yükseltmekte, bazı durumlarda yatış süresini uzatarak hospitalizasyona bağlı komplikasyonlara zemin hazırlayabilmekte ve klinisyenlerin kafasını karıştırabilmektedir (4).

YBÜ’lerde kullanılan başlıca ilaçlardan biri olan antimikrobiyallerin uzun süreli kullanımları dirençli mikroorganizmaların ve ilaç yan etkisinin ortaya çıkmasındaki en önemli faktörlerden biridir (5, 6). *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*’da görülen karbapenem direnci, Enterobacteriaceae’de ki extended spectrum beta-lactamase (ESBL) üretimi ve karbapenem direnci, *Staphylococcus aureus*’da ki metisilin direnci bu dirençlerden bazılarıdır (7). YBÜ’lerde dirençli suşların ortaya çıkmasını azaltmak için en iyi yol antimikrobiyallerin akılcı kullanımudur (8). Bunun için tanı ve tedavide kılavuzların kullanılması, antimikrobiyal de-eskalasyonun uygulaması, kolonizasyonların tedavisinden kaçınılması, antimikrobiyallerin serum düzeyinin takibi ve uygun antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesi gerekmektedir (6). Tedavi süresinin kısaltılmasına yönelik çalışmalarda bir haftalık tedavinin yeterli olabileceği, ancak *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* gibi patojenlerde 14 güne uzatılabileceği belirtilmektedir (1, 9).

Son yıllarda enfeksiyon hastalıklarında kısa süreli antimikrobiyal ajan kullanımını öne çıkmaya başlamış olup VİP tanısı alan hastalar için rehberlerde de kısa süreli tedavi önerileri yer almaktadır. Ancak hangi parametreler ve kriterler ile tedavi süresinin bireyselleştirilerek kısaltılabileceği konusu açık değildir. Araştırmamızda, VİP tanısı alan hastalardaki 7-10 gün tedavi alanlar ile daha uzun süreli tedavi alan iki grubu epidemiyolojik, klinik, radyolojik, laboratuvar verileri ile mortalite, re-enfeksiyon, hospitalizasyon süresi, antibiyotiksiz kalma, mikrobiyolojik eradikasyon sağlanıp sağlanmadığı konularında karşılaştırılması planlanmıştır. Böylece, hastaların takiplerinde kullanılan parametreler ile kısa tedavi süresi kriterlerinin belirlenmesi ve hastalara özgü bireyselleştirilmiş tedavi stratejisinin oluşturulması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

VİP, entübasyon sırasında pnömoni lehine klinik bulgusu olmayan, endotrakeal entübasyon veya trakeostomi aracılığı ile invaziv MV desteği alan hastalarda, desteğe başladıktan en az 48 saat sonra gelişen pnömonidir (1).

### 2.1. Epidemiyoloji

VİP, hastane infeksiyonları arasında en sık görülenlerden biridir. MV gerektiren hastaların yaklaşık %10-20'sine VİP tanısı konulduğu belirtilmektedir (10-13). Dokuz Avrupa ülkesinde yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada VİP hızı 18.3/1000 ventilatör günü olarak bulunmuştur (14). Ülkemizde “Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Surveyans Ağı Özet Raporu”na göre 2017 yılı için Türkiye genelinde VİP hızı 3,2–12,4 (ortalama 6,03), üniversite hastaneleri için VİP hızı ise 1,0–19,2 (ortalama 9,64) olarak açıklanmıştır (15). Bu rapora koyulmak üzere KTÜ Farabi Hastanesi enfeksiyon kontrol komitesinden gönderilen veriler incelendiğinde tüm yoğun bakımlarda 2017 yılı için VİP hızı 4,39–18,27 (ortalama 10,88) olarak hesaplanmıştır.

VİP, her ne kadar gerçek atfedilebilir mortalite oranının belirlenmesinin zor olduğu bildirilse de 2-7 kat artmış ölüm riskiyle, %16-78 arasında mortalite ile ilişkilidir (2, 16, 17). Ayrıca VİP, hospitalizasyon süresini 4-11,5 gün uzatmakta ve maliyeti 40.000 ABD doları civarında arttırmaktadır (1, 2, 18, 19).

### 2.2. Etiyoloji

VİP etiyojisindeki mikroorganizmalar; ünitenin türüne, hastanın pnömoni öncesi yatış süresine, başvuru nedenine, komorbid faktörlere, antibiyotik kullanım öyküsüne ve risk faktörlerine göre değişebilmektedir (20, 21)

2009-2010 arasında Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezine (CDC) bildirilen 8474 VİP vakası ile ilişkili patojenlerin dağılımı şöyledir; *S.aureus* (%24,1); *P.aeruginosa* (%16,6); *Klebsiella* türleri (%10,1); *Enterobacter* türleri (%8,6); *A.baumannii* (%6,6) ve *Escherichia coli* (%5,9)

(22). Diğer sürveyans çalışmalarında da benzer bulgular gözlemlenmiştir (23). Ancak bu dağılım oranları farklı ülkelerde ve hastanelerde değişebilmektedir. Hatta aynı hastanenin farklı yoğun bakım ünitelerinde dahi değişkenlik gösterebilmektedir. Bu değişkenliği etkileyen parametrelerin başında yatış süresi ve flora değişimi gelmektedir. Mikrobiyal floradaki değişimin yatış süresi ile ilgili kırılma noktası araştırmalara konu olmuştur (24). İsveç'te bir üniversite hastanesindeki YBÜ'ye yatan 346 hastanın 443 bakteri izolatu ile yapılan bir çalışmada; bronkoskopi ile dökümante edilen çeşitli patojenlerin ortaya çıkış süreleri ve ortalama ventilatör günleri araştırılmıştır. Hastaneye yatış ve MV süresi açısından; pnömokok, beta hemolitik streptokok ve *Haemophilus influenzae* üreyen hastaların daha az süre geçirdiği, *Stenotrophomonas maltophilia* üreyen hastalarda ise daha uzun süredir yattığı bulunmuştur (25).

Daha önceki yıllarda ilk dört gün içinde başlayan pnömoniler için “erken başlangıçlı pnömoni”, beşinci gün ve sonrasında başlayan pnömoniler için “geç başlangıçlı pnömoni” kullanılmaktaydı. Ancak, son çalışmalarda hastaneye yatıştan 48 saat sonra kişinin hastane florası ile kolonize olabildiği, çoklu ilaca dirençli bakteri enfeksiyonlarının risk faktörlerinin olduğu hastalarda erken dönemde bu patojenlerin yol açtığı pnömonilerin görülebildiği belirtilmektedir (1, 20, 26, 27). Bu sebeple de günümüzde artık erken/geç dönem tanımları pek tercih edilmemektedir (1, 20, 27).

2018 yılında yayınlanan Türk Toraks Derneği'nin “Erişkinlerde Gelişen Nozokomiyal Pnömoni” rehberinde; VİP'in de içinde yer aldığı hastane kökenli pnömoni (HKP) etiyolojisinde yer alan mikroorganizmalar Tablo 2.1'de verilmiştir. Bu rehberde; VİP hastalarının önemli bir kısmında polimikrobiyal etkenlerin rol aldığı, *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının %30-50 oranında değişen NDM ve OXA-48 karbapenemaz üretebildiği, tüm VİP etkenleri arasında %3-5 payı olan *S.aureus* suşlarının büyük çoğunluğunun metisiline dirençli suşlardan oluştuğu belirtilmektedir. (20, 28-30). *Candida* türleri, enterokoklar ve koagülaz negatif stafilocoklar'ın etken olmaktan ziyade neredeyse hemen her zaman kolonizasyon olduğu vurgulanmaktadır (20, 31).



**Tablo 2.1.** Hastanede Gelişen Pnömoni Etkenleri (20)

<b>Çok ilaca dirençli (ÇİD) bakteriler</b> Acinetobacter baumannii/calcoaceticus kompleksi Pseudomonas aeruginosa Klebsiella pneumoniae GSBL ve/veya karbapenemaz (NDM, OXA-48) üreten Escherichia coli ve diğer Enterobacteriaceae (GSBL ve/veya karbapenemaz üreten) Stenotrophomonas maltophilia Metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) Burkholderia cepacia (nadir)	Legionella pneumophila
<b>ÇİD olmayan bakteriler</b> Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Enterobacteriaceae üyeleri (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus spp., Serratia marcescens) Metisiline duyarlı Staphylococcus aureus (MSSA)	<b>Virüsler</b> RSV İnfluenza virüs Parainfluenza virüs Adenovirüs Rhinovirüs Human metapneumovirüs Human bocavirus Human coronavirus Enterovirus
	<b>Mantarlar</b> Candida türleri

Bazı komorbiditelerde belirli patojenlere yatkınlık artmaktadır. Kistik fibrozlu hastalar *S.aureus* ve *P.aeruginosa*'ya eğilimlidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda, *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* oranları daha yüksektir. Diyabet ve kafa travması *S.aureus* için risk faktörüdür (31). Ülkemizde de benzer etken dağılımı izlenmektedir. Kurumların, sürveyans verilerini sağlıklı takip etmesi ve bu verilere göre ampirik tedavi rejimlerini planlaması önem arz etmektedir.

### 2.3. Patogenez

VİP, mekanik ventilasyona bağlı hastalarda; akciğer parankim dokusuna bakteriyel invazyon ve bu duruma yanıt olarak ortaya çıkan inflamatuvar cevapla oluşan klinik tablodur. Bu tablo; alt solunum yoluna ulaşan mikroorganizma miktarı ve virülansı ile hastanın defans mekanizmalarıyla (mekanik, humoral ve hücrel) ilişkilidir (1, 27, 31).

Alt solunum yolunun majör defans mekanizmaları; anatomik hava yolu bariyerleri, öksürük refleksi, mukus ve mukosilier aktivitedir. Endotrakeal tüpe bağlı olarak üst solunum yollarının ve mekanik savunma mekanizmalarının ortadan kalkması, öksürük refleksinin azalması, mukosilier fonksiyonlarda bozulma gibi

defans mekanizmalarındaki bozulma; steril olan alt hava yollarına mikroorganizmaların inokulasyonunu kolaylaştırır. Orofarengeal ve gastrointestinal kanaldaki kolonizasyon ve bu anatomik sahadan gelen sekresyonların aspire edilmesi, tıbbi bakım verirken kontamine el ve alet (ventilatör devrelerindeki kontaminasyon ve kolonizasyon) kullanılması, invaziv manipülasyonların sık yapılması mikroorganizmaların invazyonunu kolaylaştıran diğer faktörlerdir (20, 31, 32). Bazen de hematogen yol ile başka bir organ veya sistemdeki enfeksiyon odağından bakteriyemi ile mikroorganizmalar alt solunum yollarına ulaşabilir (20, 31). Tüm bu olaylar ya solunum yollarının mikroorganizma ile kolonizasyonuna ya da VİP'e neden olur.

## 2.4. Risk Faktörleri

VİP gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri üç grupta incelenebilir (Tablo 2.2). Bunlar hastaya ait risk faktörleri, tedavi ve girişimlere ait risk faktörleri ve enfeksiyon kontrolüne ait risk faktörleridir.

**Tablo 2.2.** VİP Gelişimini Kolaylaştıran Risk Faktörleri (13, 33-46)

Hastaya Ait Risk Faktörleri	Tedaviye Ait Risk Faktörleri
Yaş > 60	Aspirasyon
APACHE II >16	Göğüs veya üst abdomen operasyonu
Bilinç bozukluğu, koma, kafa travması, intrakranial basıncın arttığı durumlar	Gastrik pH'ı arttıran ajan kullanımı (H <sub>2</sub> blokerleri, anti asitler, proton pompası inhibitörleri (PPI))
Kronik akciğer hastalığı ve Akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS)	Geniş spektrumlu antibiyoterapi kullanımı
Multiple travma	Reentübasyon veya uzun süreli entübasyon
Serebrovasküler olaylar ve paraliz varlığı	Sık ventilatör devre değişimi yapılması
Malnutrisyon	Opioid maruziyeti
Anemi	Santral venöz kateter (SVK) takılma sayısı
Kronik böbrek yetmezliği	Kas gevşetici veya glukokortikoid kullanımı
Charlson Komorbide İndeksi	
Daha önce hastanede yatmış olmak	
<b>Enfeksiyon Kontrolüne İlişkin Risk Faktörleri</b>	
El hijyenine ve izolasyon önlemlerine uyulmaması	
Kontamine solunum tedavi araçlarının kullanılması	
Supin pozisyon	
Sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulmaması	
Oral bakım yapılmaması	
Kaf basıncının yetersiz olması	
Derin ven trombozu gelişimini önlemek için uygun profilaksi verilmemesi	
Subglottik aspirasyonunun yapılmaması	
Solunum devrelerinde biriken sıvının trakeaya akması	

## 2.5. VİP Tanısı

VİP tanısı, pnömoninin klinik bulgularının spesifik ve hassas olmamasından dolayı zordur. Tanıdaki en önemli sorun tek tip bir altın standart yöntem olmayışıdır. Altın standart tanı yöntemi olmayışı da beraberinde VİP tanısı koymak veya dışlamak için valide edilmiş test, tetkik veya müdahalelerin yokluğunu beraberinde getirmektedir. Bu zorlukla beraber açıkça belirlenmiş tanı kriterlerinin olmayışı, VİP’i konu edinen çalışmalarda değerlendirme ve karşılaştırma çabalarını engellemekte, çalışma sonuçlarında heterojeniteye yol açmakta ve analizlerin aynı sendrom üzerine odaklanıp odaklanmadığının anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. Tanı için kabul görmüş ortak sonuç; klinik, radyolojik, laboratuvar ve mikrobiyolojik verilerin doğru değerlendirilmesi ve birlikte kullanılmasıdır (1, 31, 47)

VİP’de kesin tanı; antibiyotik kullanımından ve sonuç olarak antibiyotik direncinden kaçınabilmek ve erken tedavi uygulayabilmek için çok önemlidir (31).

**Tablo 2.3.** Tanıda Kullanılabilecek Bulgu ve Veriler (48, 49)

Semptom	Dispne (Genellikle hastalar MV’ye bağlı olduğu için semptom tanımı mümkün değildir)
Bulgu	Ateş, miktarı ve pürülanitesi artmış solunum sekresyonları, ronküs, ral, solunum seslerinin azalması, bronkospazm, hemoptizi,
Ventilatör Ayarları	Düşük tidal volüm, artmış inspirasyon basıncı
Laboratuvar	Hipoksemi, lökositoz
Radyoloji	Akciğer grafisinde veya bilgisayarlı tomografide (BT) yeni ortaya çıkan veya progresse olmuş infiltrasyon

Bu özelliklerin hiçbiri VİP tanısı için duyarlı veya spesifik değildir. Özellikle ateş ve solunum sıkıntısı, göz önünde bulundurulması gereken çok çeşitli etiyolojileri olan entübe hastalar arasında yaygındır.

VİP’in klinik tanımlanmasındaki zorluklar nedeni ile diyagnostik algoritmayı standartize etmek için çeşitli sınıflama ve skorlamalar kullanılmaktadır. CDC’e göre VİP tanısını da içine alan nozokomiyal pnömoni tanı kriterleri şöyledir (50);

CDC Kriterleri:

1- Göğüs muayenesinde; ral veya matite ve aşağıdaki bulgulardan biri;

- a. Yeni ortaya çıkan pürülan balgam veya balgamın karakterinin değişmesi
- b. Kan kültüründen etken izolasyonu,
- c. Biyopsi, korunmuş fırça kateter veya transtrakeal aspirattan patojenin izolasyonu
- d. Solunum sekresyonlarından virus izolasyonu veya viral antijenin saptanması

2- Akciğerin radyografik incelemesinde yeni ve ilerleyici infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral efüzyon ve aşağıdaki kriterlerden birinin varlığı;

- a. Yeni ortaya çıkan pürülan balgam veya balgamın karakterinin değişmesi
- b. Kan kültüründen etken izolasyonu
- c. Biyopsi, korunmuş fırça kateter, transtrakeal aspirattan patojenin izolasyonu
- d. Solunum sekresyonlarından virus izolasyonu veya viral antijenin saptanması
- e. Patojene yönelik, serumda spesifik IgM antikor pozitifliği veya IgG titresinin 4 kat yükselmesi
- f. Pnömoninin histopatolojik yöntemle kanıtlanması durumunda pnömoni tanısı klinik olarak konulmaktadır

Tejerina ve arkadaşları, VİP tanısı konulan ve yoğun bakımda ölen 253 hastada; otopsi ile histolojik inceleme yaparak klinik kriterlerin spesifite ve sensitivitesini araştırmışlar. Buna göre, yeni radyolojik infiltrasyona lökositöz, ateş veya pürülan solunum sekresyonu kriterlerinden ikisinin bulunduğu hastalar şüpheli VİP; üçünün bulunduğu hastalar yüksek olasılıkla VİP olarak gruplandırılmış. Histolojik incelemeler iki farklı patolog tarafından yapılmış. 253 hastanın 142'sine (%56) histolojik olarak pnömoni tanısı konulmuş. İki kriter ve radyoloji; %65 duyarlı ve %36 özgül bulunmuş. Kriter sayısı üçe çıkarıldığında özgüllük %91'e çıkmış, ancak duyarlılık %16'ya düşmüş. Mikrobiyolojik veriler eklendiğinde her iki hasta grubunda özgüllük %93 ve %99'a yükseldiği ancak maliyetin arttığı belirtilmiştir (51).

VİP'in tanı kriterleri sıklıkla ateş, öksürük, pürülan balgam, radyografide yeni veya progresyon gösteren infiltrasyon, balgam, trakeal aspirat, plevral sıvı veya kan

kültürü gibi örneklerdeki mikrobiyolojik üretilmez. Klinik bulguların balgam veya trakeal örneklerle birleştirilmesi bakteriyel patojenler için duyarlı olmasına karşın özellikle MV uygulanan hastalarda özgül değildir. Yoğun bakımda yatan kritik hastalarda akciğer ödemi, atelektazi, tromboembolik olaylar, aşırı duyarlılık reaksiyonları, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), alveolar hemoraji gibi birçok pulmoner komplikasyon riski mevcuttur. Bu pulmoner komplikasyonların hemen tamamı ateş, lökositoz, bozulmuş oksijenasyon, balgam karakterinde ve miktarında değişiklik olması, radyolojik infiltrasyon gibi bulguların kombinasyonu ile klinik olarak ortaya çıkmaktadır. Bu sorun, hastaların YBÜ'ye kabulü sırasında radyolojik grafi bulgularını karmaşıklaştıran, anormal balgam üretimine ve bozulmuş oksijenlenmeye yol açabilen ek pulmoner hastalıkların varlığında daha da büyümektedir. Maligniteler, önceki operasyon sekelleri, geçirilen travma ve buna bağlı oluşan kontüzyonlar ve laserasyonlar, bronşektazi, obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner fibrozis, pulmoner hemoraji varlığı bu duruma örnek olarak verilebilir. Bazen de akciğer dışındaki başka bir odağın enfeksiyonu örneğin cerrahi alan enfeksiyonu, bakteriyemi veya pankreatit gibi patolojiler yol açtığı ateş, lökositoz ve sepsis bulgularıyla beraber hastanın enfeksiyöz olmayan akciğer koşullarıyla (örn. atelektazi, pulmoner ödem, ARDS) eşzamanlı olarak ortaya çıkabilir (31). Klinik olarak pnömoni şüphesi olan hastaların, otopsi ile yaklaşık üçte ikisinde bu tanı doğrulanmaktadır (51-53).

Stabil seyreden ventilatör ayarları, pnömoniye karşı önemli bir belirtidir (54).

### **2.5.1 VİP Tanısında Radyolojinin Yeri**

Daha önce alınmamışsa, VİP şüphesi olan tüm hastalara göğüs radyografisi yapılmalıdır (1). VİP tanısında özellikle de infiltrasyonun yeni veya ilerleyici olduğunun tanımlanması çok önemlidir. Akciğer grafisi hastalığın ciddiyetini belirlemeye de yardımcı olabilir ve plevral efüzyon veya kavitasyon gibi komplikasyonları belirleyebilir. VİP'te görülen yaygın radyografik anormallikler; alveoler infiltrasyonlar, hava bronkogramları ve komşu solid organların kontrast tutulumudur (31, 55).

Normal bir radyografi VİP şüphesini azaltır. Göğüs BT, klinik verilerin desteklediği hastalar için infiltrasyonu tanımlamada veya daha öncesinde pnömoni tanısı konulmuş hastalarda yeni veya progresif değişikliklerin belirlenmesi için uygun olabilir. Akciğer ultrasonografisi pnömoniyi dışlamak için daha yararlı olabilir; subplevral konsolidasyonlar ve dinamik hava bronkogramları VİP'ı destekleyebilir (55).

Sadece radyolojik anormallikler VİP tanısı için yetersizdir, çünkü bulgular özgül değildir. Bu durum, ölümleri sırasında VİP'ın klinik ve radyografik kanıtı olan hastaların postmortem inceleme ile sadece %43'ünün VİP olduğu doğrulandığı gözlemsel bir çalışma ile gösterilmiştir (56). Radyografide yeni infiltrasyon olmaması pnömoni olasılığını düşürmekle beraber grafide yeni ortaya çıkan infiltrasyon varlığı da pnömoniyeye özgül değildir. Bu bulguların hiçbiri kesin VİP teşhisi koymak veya reddetmek için yeterince güçlü değildir. Alveolar infiltrasyon ve hava bronkogramları, VİP için otopsi serilerinde histolojik olarak kanıtlanmış en duyarlı radyografik işaretler olmasına karşın spesifik değildir. Duyarlılık %83 ve %88, özgüllük %58 ve %26'dır Radyolojide tek taraflı infiltrasyon olması iki taraflı infiltrasyon varlığından (%80 ve %47 özgüllük) daha özgül olmakla beraber vakalarda görülme sıklığı sadece %21'dir (56). VİP tanısında tek başına radyografik progresyon, histolojik pnömoninin varlığının veya yokluğunun zayıf bir göstergesidir (57). Genel olarak, radyolojik infiltrasyon ile pozitif kantitatif bronkoalveolar lavaj (BAL) veya otopsi bulguları arasında korelasyon yoktur (58).

BT'nin, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve direk akciğer grafilerinden daha doğru olduğuna inanılmaktadır. Bir çalışmada, 182 hastada postmortem BT ve otopsi ile yapılan kör karşılaştırmaya göre radyologların pnömonilerin %32'sini kaçırdığı belirtilmiştir (59).

### **2.5.2 VİP Tanısında CPIS'in Yeri**

VİP tanısındaki zorluk sebebiyle, puanlama sistemleri önerilmiştir. Bunlardan en yaygın olanı CPIS'dir (20, 31, 60). Bu skorlama sistemi; vücut ısısı, lökosit sayımı, solunum sekresyon miktarı ve kıvamı, Gram boyama ve kültür sonuçları, PaO<sub>2</sub> ve FiO<sub>2</sub> oranı ile radyografik bulguların 0-2 arasında puanlandırıldığı altı

kriterden oluşmaktadır. VİP için eşik skor değeri 6 üzeri alınmıştır (Tablo 2.4). Daha sonraları uygulamayı basitleştirmek ve erken teşhisi kolaylaştırmak için VİP kültürlerinin ve radyografideki dinamik değişikliklerin daha ön plana çıkartılarak öneminin artırıldığı CPIS'in değiştirilmiş versiyonları önerilmiştir. Ancak validasyon çalışmaları CPIS'in değerini taşımamaktadır (47, 61-63). Tejerina'nın yaptığı otopsi serisinde, CPIS puanının 6'dan büyük olması %46 duyarlı, %60 özgül bulunmuştur. Bir prospektif kohort çalışmasında CPIS, VİP'ı sırasıyla %60 duyarlılık ve %59 özgüllük ile tanımlamıştır (64).

**Tablo 2.4.** CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) (62)

Parametreler	0	1	2
Vücut ısı (°C)	≥36,1; ≤38,4	≥38,5; ≤38,9	≥39 veya ≤36
Lökosit sayısı $\mu$ /L	≥4000, ≤11.000	<4000 veya >11.000	≥11.1 band formu ile beraber veya ≥17.1
Trakeal sekresyon	Yok	Var, pürülan değil (beyaz veya açık sarı renkli)	Var, pürülan (sarı, yeşil veya kahverengi)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	>240 ya da ARDS		<240 ve ARDS değil
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Difüz ya da yamalı infiltrasyon	Lokalize infiltrasyon
Trakeal aspirat kültür sonucu	Üreme yok	Orta (1+ veya 2+)	Ağır (3+)

### 2.5.3. VİP Tanısında Mikrobiyolojik Değerlendirme

Aktif patojen veya patojenlere etkin tedavi verebilmek, gereksiz spektrumdan kaçınabilmek için mikrobiyolojik dökümantasyon çok önemlidir. Tedavinin uygun verilmemesi veya gecikme mortaliteyi artırır (65-68). VİP düşünülen tüm hastalarda kan ve solunum sekresyonlarının kültürü endikedir. Pnömonok ve *Legionella* idrar antijen testleri, tanısal duyarlılığı artırır (69). Virüsler, ağır pnömone vakalarının üçte birini oluşturabilir ve nozokomiyal kaynaklı olabilir (70). Bu sebeple viral etyoloji, endemik dönemlerde, immünsüpresif hastalarda ve BT'de yaygın buzlu cam dansitesi saptandığında araştırılmalıdır (71).

Balgam veya BAL örneklerinin incelenmesi tanı için çok önemli ipuçları barındırabilir. BAL sıvısında Gram boyama ile mikroorganizma görülmemesi ve

%50'den az nötrofil görülmesi tanının dışlanmasına yardımcı olur (53, 57, 72, 73). Ancak mikroorganizma veya nötrofil varlığı spesifik değildir.

#### **2.5.4 VİP Tanısında İnvaziv ve Non-İnvaziv Solunum Yolu Örnekleme**

VİP şüphesi olan hastalarda alt solunum yolunun örnekleme ve periferik kan kültürlerinin gönderilmesi gerektiği konusunda fikir birliği vardır. Bununla birlikte, solunum numunesinin nasıl alınacağı (invaziv ve non-invaziv yöntemle örnek alınması) ve kültürlerin kantitatif mi yoksa non-kantitatif mi olması gerektiği konusunda aynı fikir birliği yoktur (49).

Solunum yolu örnekleme için endotrakeal aspiratlar, BAL ve korunmuş fırça örnekleme dahil birçok seçenek bulunmaktadır. İnvaziv teknikler (BAL veya korunmuş fırça örnekleme) veya invaziv olmayan teknikler (endotrakeal aspiratlar) kullanarak, klinisyenlerin rutin olarak numune alması gerekip gerekmediği konusunda büyük tartışmalar olmuştur. Örnekleme yolunun, ortalama MV süresi, YBÜ'de yatış süresi ve antibiyotik değişikliği açısından bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir (74-79). Örnekleme yolunun mortalite üzerine etkisi olduğunu ifade eden az sayıdaki çalışmanın aksine fark olmadığını belirten yayınlar daha çoktur (77).

İnvaziv veya non-invaziv yöntem tercihindeki tartışmaların başında uygulamanın kuruma, hekime ve hastaya özgü olması gelmektedir. Uygulamadaki geniş çeşitlilik kısmen VİP tanısı için altın standart eksikliği ve spesifik klinik sonuçların (ölüm oranı, kalış süresi, antibiyotik direnci) göreceli önemi ile ilgili görüş farklılıkları olmasıyla açıklanmaktadır. İnvaziv/non invaziv örnekleme tercihinde hastanın tolerasyonu ve altta yatan ek sorunları ile klinik durumu belirleyici olabilmektedir. Endobronşiyal obstrüksiyon, kanama, kanser, immünespresif bir konakta invaziv pnömoni, bronşiektazili bir konakta ikinci mikroorganizma şüphesi, hemoptizisi bulunan immünespresif konak varlığı gibi durumlar bronkoskopi için endikasyon olarak değerlendirilebilir. VİP şüphesinin düşük olduğu veya bronkoskopi riskinin yüksek olduğu hastalarda (örneğin, barotravmalı hastalar, yüksek tepe basınçları, şiddetli hipoksemi) endotrakeal aspirasyon tercih edilebilir (49).



İnvaziv teknikler arasında yer alan bronkoskopik BAL, tercih edilen alt solunum yolu örnekleme yöntemidir. Bu yaklaşımın mantığı, BAL'ın PSB'ye (ve muhtemelen mini-BAL'a) kıyasla, minimum hava yolu kontaminasyonlu dominant alveoler bileşen elde eden daha büyük bir örnek olmasıdır. Ek mikrobiyolojik çalışmaların daha güvenilir olduğu immün sistemi baskılanmış hastalarda da özellikle yararlıdır. Nötropenik olmayan hastalarda hücre sayımı ile %50'den az nötrofil tanımlanmasının akut bakteriyel pnömoni olasılığını düşürdüğü belirtilmektedir. Ek avantajlar, malignite ve hemoraji gibi durumları dışlama, solunum yollarında pürülanite varsa tanımlama şansı sunmasıdır (31).

İnvaziv yöntemlerden bir diğeri olan PSB (korunmuş fırça örnekleme), koruyucu kılıfın içinde bulunan ve bronkoskopi sırasında fırçanın kirlenme olasılığını en aza indiren bir yöntemdir. PSB, uç kısmı tıkalı bir kateterin içine yerleştirilmiş bir kanül ve bunun da içine yerleştirilen ucunda fırça bulunan bir telden oluşur. Bronkoskopi pürülan sekresyonun görüldüğü alt bölümden fırça döndürülerek örnek alınır. Fırçanın distal ucu 1 ml Ringer laktat ya da %0,9 NaCl içeren steril kaba kesilerek konur ve kantitatif kültürü yapılır (80, 81). Alınan örneklerdeki  $10^3$  cfu/ml üzerindeki üremeler anlamlı olarak değerlendirilir (82, 83). PSB'nin duyarlılığı %89, özgüllüğü %94 olarak bildirilmiştir (84).

Bronkoskopik örneklemenin bir dezavantajı, prosedür konusunda uzmanlaşmış hekimler tarafından yapılabilmesidir. Buna ek olarak, daha invaziv ve ventilasyondaki hastalarda hipokseminin derinleşmesine ve barotravmaya yol açabilme gibi komplikasyon riskleri olmasıdır. Bununla birlikte, dolaylı veriler invaziv yaklaşımın hastaya minimal risk eklediğini düşündürmektedir (85, 86).

İnvaziv yöntemlerden bir diğeri olan Mini-BAL, bir kateterin endotrakeal tüp içinden direnç sağlanıncaya kadar kör bir şekilde ilerleterek, kateter içinden steril salin verilmesini ve daha sonra da aspire edilmesiyle yapılır. Genellikle bronkoskopinin çok riskli olduğu kişiler için mini BAL tercih edilir. Bu prosedür bronkoskopiden daha az uzmanlık ve eğitim gerektirir ve genellikle klinisyenler yerine yardımcı personel (örneğin hemşireler ve solunum terapistleri) tarafından yapılabilir. Komplikasyonlar nadirdir, ancak hipoksemi, endobronşiyal perforasyon ve barotravma olabilir. Mini-BAL örnekleri hava yolu tarafından endotrakeal

aspiratlara göre daha az kontamine olurken, derin bir alveoler örneği içermesi şansı daha düşüktür (49, 87).

Akciğer biyopsisi, VİP hastalarında sık başvurulan bir işlem değildir. Antibiyotik tedavisine rağmen infiltrasyonların progresif seyrettiği veya non enfeksiyöz bir etiolojiden şüphelenilen hastalar için düşünülebilir. Biyopsi ile doku elde etmenin amacı, diğer yöntemlerle tanınması güç bir patojeni veya kültürü zor bir patojenin (örneğin mantar, herpes virüs) mikrobiyolojik olarak dökümanente edilme şansını arttırmak, pnömoniyi taklit eden enfeksiyöz dışı nedenleri (örneğin malignite, kriptojenik organize pnömoni, lenfanjit, interstisyel pnömoni, vaskülit vs.) tanımlamak olabilir. Transtorasik iğne, transbronşiyal veya torakoskopik biyopsi seçenekleri klinisyene özgü olmakla beraber en çok tercih edilen torakoskopik biyopsidir. Ventilasyon uygulanan bir hastada biyopsi yüksek riskli bir invaziv işlemdir ve duyarlılığı bilinmemektedir (49).

Non-invaziv tekniklerden en sık kullanılanı endotrakeal aspirasyon örneği olup, işlem için klinisyen olmak gerekli değildir. Bu yöntemin avantajları; ucuz, güvenli, verimli ve seri örnekleme imkanı sağlamasıdır. Bununla birlikte, alt solunum yolunun alveoler kısmından örnekleme yapılamaması VİP tanısında yalnızca pozitifliklere yol açabilir. Ayrıca immünsüpresif hastalardaki invaziv pnömonisi olan hastalar için daha az uygundur (49).

VİP’de tanısal doğruluğu artırmak için kantitatif BAL kültürleri önerilmiştir. Ancak histoloji ile kantitatif bronkoskopik kültürü karşılaştıran çalışmalar bunu kısmen desteklemektedir. BAL ile alınan örneklerin ağızda ve endotrakeal tüpte bulunan organizmalarla kontamine olabilmesi, yanlış akciğer segmentinin örneklenebilmesi sonucu hem yanlış pozitiflikler (subklinik bronşiyolit yerine pnömoni) hem de yanlış negatiflikler (enfekte segment yerine enfekte olmamış bir akciğer segmenti) raporlanabilmesi; yeni başlanılan antibiyoterapinin örnekteki üremeyi baskılayabilmesi işlemin dezavantajlarıdır (88, 89). Pozitif kantitatif BAL kültürü ile infiltrasyon veya lökositoz varlığı arasında korelasyon yoktur. Her iki akciğerden alınan BAL örnekleri ile tek taraflı örneklerdeki pozitif kültür sonuçlarının göğüs radyografisi ve lökosit sayısı ile karşılaştırılan bir çalışmada hastaların yaklaşık üçte birinde izole edilen bakteriler arasındaki uyumsuzluğa dikkat çekilmiştir. Pnömonik infiltrasyon ve lökosit artışı da kültür pozitifliği açısından

pozitif prediktif değer olarak saptanmamıştır (90). Gram boyama özellikleri (Gram pozitif - Gram negatif) ile nihai kültür sonuçları arasında çok az korelasyon vardır (73). VİP tanısında histolojik değerlendirme ile kantitatif BAL'ı karşılaştıran çalışmalarda duyarlılık %11-70 (ağırlıklı ortalama %51), özgüllük %42-100 (ağırlıklı ortalama %77), pozitif prediktif değer %14-100 (ağırlıklı ortalama %67) olarak rapor edilmiştir (57, 72, 91, 92). Kültür negatifliği VİP'i dışlamadığı gibi, sonuçların benzer hatta daha kötü olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (31, 93). VİP şüpheli 155 hastanın prospektif bir çalışmasında, bronkoskopik kantitatif örnekleme yöntemleri, non invaziv yöntemlere göre daha az bakteri tanımlanan örnekleme ile (%43'e karşı %86) ilişkiliydi ve daha az antibiyotik kullanımını sağladı (78). Genel olarak, bronkoskopik örneklerden türetilen kantitatif kültürlerle karşılaştırıldığında, bronkoskopik olmayan örneklerden türetilen kantitatif kültürler benzer veya daha yüksek tanısal duyarlılığa (yani daha düşük yalancı negatif orana) sahip olmakla birlikte daha düşük bir özgüllüğe (yani, daha yüksek yalancı pozitif orana) sahiptir (61, 89, 94). Örneğin, 38 hastanın prospektif bir kohort çalışmasında, en yüksek duyarlılık oranı endotrakeal aspiratlarda (%87) bulunurken, mini-BAL %67, bronkoskopik BAL %58 ve PSB %42 olarak tespit edilmiştir (61). Buna karşılık, pekçok rehberin aksine IDSA, yarı kantitatif kültürlerle noninvaziv örnekleme tercihini belirtmektedir. Bu tercih, her iki yaklaşımla ölüm veya kalış sürelerinde bir farklılık olmadığını gösteren kanıtlara dayanmaktadır (1, 79, 95, 96).

Yarı kantitatif kültürlerde raporlama tipik olarak üreme yok, hafif, orta ve ağır üreme şeklinde yapılır. Kantitatif kültürlerle karşılaştırıldığında, yarı kantitatif kültürlerin, hava yollarında kolonize olmuş bakteri bulunan hastalar ile VİP'li hastaları ayırt etme olasılığı daha düşüktür (79, 97). Sonuç olarak, yanlış-pozitif sonuçların olasılığı daha yüksektir ve bu durum VİP'in fazla tedavi edilmesine yol açabilir. Yarı niceliksel kültürler genellikle niceliksel kültürlerden daha az emek yoğunudur ve daha az maliyetlidir. Kalitatif kültürler bakteri üreme miktarını belirtmez. Bir örnek pozitif olduğunda VİP'in var olduğu kabul edilir. Tanısal faydaları yarı kantitatif veya kantitatif kültürlerle doğrudan karşılaştırılmamıştır (31, 49).

Tüm solunum yolu örnekleri mikroskobik analiz için gönderilmeli ve mümkünse kantitatif kültürler tercih edilmelidir. VİP tanısı olmasa da, mikroskopi

sonuçları kültürden çok daha erken dönemde olası bir patojenin belirlenmesinde ve antibiyotik seçiminin değiştirilmesinde yardımcı olabilir (98). Bol nötrofil varlığı VİP lehinedir ve bakteriyel morfoloji olası bir patojeni öngörebilir (31, 49).

VİP tanısı için belirlenmiş bakteri üreme eşiğinin üzerinde üreme olması anlamlıdır. Sadece pulmoner patojen olan bakteriler sayılmalıdır. Örnek olarak, *S.epidermidis* ve çoğu Gram pozitif basıl (aktinomikoz ve nokardia hariç) sayılmamalıdır. Endotrakeal aspirat için  $\geq 10^6$  koloni oluşturan birim (kob/mL), bronkoskopi veya mini BAL için  $10^4$  kob/mL, PSB için ise  $10^3$  kob/mL olması kabul edilen eşik değerlerdir (99). VİP şüphesi olan 122 hastanın prospektif bir kohort çalışmasında, BAL örnekleri için 1000-10.000 kob/mL; PSB örnekleri için 100-1000 kob/mL arasındaki eşik değerlerin özgülüğü anlamlı ölçüde azaltmadan (BAL için %77'den %73'e, PSB için %88'den %84'e) duyarlılığı artırmıştır (BAL için %77'den %87'e, PSB için %67'den %81'e ) (100).

Kantitatif kültürler, özellikle talep edilmedikçe, çoğu laboratuvarında rutin olarak yapılmaz. Genellikle yarı kantitatif kültürlerle göre daha yoğun emek ve maliyet gerektirir (31).

Sonuç olarak, invaziv örnekleme, kültür negatif VİP ve hedef tedaviye rağmen kötüleşen kültür pozitif VİP hastaları için önerilmektedir. Ampirik tedavide başarısız olan hastalarda tekrar örnekleme yapılması, hastaların %30-50'sinde değişiklik yapılmasına veya durdurulmasına rehberlik eder (101, 102). Antibiyotik alan hastalarda örnekleme halen faydalıdır. Bir çalışmada, BAL numunesi alınmadan önce ortalama 11,4 günlük antibiyotik tedavisi verilmesine rağmen pozitiflik %72 bulunmuş ve üreyen etkenler arasında çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar olduğu belirtilmiştir (101).

Solunum yolu örneklerinin; antibiyotik sonrası mikroskopik analiz ve kültür sonuçlarındaki duyarlılığı azaltabilmesinden dolayı tedavi öncesi alınması önerilmektedir (99, 103-105). Ancak, bu durum tedavi başlamayı geciktirmemelidir (1, 20).

### 2.5.5. Tanıda biyobelirteçlerin yeri

Prokalsitonin (PCT), toplum kökenli pnömonide (TKP) tedaviye başlamak için belirteç olarak kullanılabilse de VİP tanısındaki rolü konusunda yapılan çalışmalardaki kanıtlar şüphelidir (106, 107). VİP'lı hastalarda PCT seviyesinden bağımsız olarak, tanıdan şüphelenildiğinde antibiyotiklere başlanması önerilmektedir. Bu öneri, PCT'nin VİP tanısı için kötü prediktif değere sahip olduğunu gösteren gözlemsel verilere göre yapılmıştır (108). Bilinen veya şüpheli VİP'li hastalar için, antibiyotik tedavisinin ne zaman kesileceğini belirlemeye yardımcı olmak için PCT kullanılabilir. Ancak tedavinin kesilmesi için en uygun eşik değer belirlenmemiştir (106-109). Randomize bir çalışmada, kesin veya olası VİP'li 101 hastada, PCT algoritması kullanımı değerlendirilmiştir. PCT grubunda, PCT seviyesi  $<0,5$  ng / mL olduğunda veya pik yaptığı düzeyden %80 azaldığında antibiyotiklerin durdurulması, advers olaylarda değişiklik yapmadan antibiyotik kullanımında (medyan 10-15 gün) %27 azalma sağlamıştır. Kritik hastalarda PCT kullanımını değerlendiren daha büyük randomize çalışmalarda VİP hastalarının alt grup analizlerinde benzer bulgular gözlenirken, genel olarak 400'den az hasta çalışılmıştır (110-114). Sonuç olarak; VİP tanısında PCT değerine bakmaksızın klinik verilere göre değerlendirme yapılmasını öneren rehberler, tedaviyi kesmede PCT kullanımının yararlı olabileceğini belirtmektedirler (1, 20, 95, 115).

C-reaktif protein (CRP) ve soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) gibi diğer biyobelirteçler, başlangıçta VİP için teşhis stratejilerini geliştirmede umut verici belirteçler olarak kabul edildi. Bununla birlikte, daha sonraki çalışmalarda BAL sıvısında bu tür biyobelirteçlerin ölçümünün minimal tanısal değere sahip olduğu bildirilmiştir (116).

### 2.6. Kültür sonuçlarının gözden geçirilmesi

VİP tanı hastaların mikrobiyolojik kültürleri sonuçlandığında; hasta yeniden değerlendirilerek karar verilmelidir. Ampirik başlanılan tedavi ile iyileşme gösteren ve kültüründe etken olarak değerlendirilebilecek patojen mikroorganizma üreyen

hastalarda VİP tanısı güçlenmiş olur ve bu hastalarda; antimikrobiyal tedavi, üreyen patojeni hedefleyecek şekilde düzenlenmelidir (49, 68, 117, 118).

Ampirik tedavi ile iyileşme göstermeyen ve kültüründe etken kabul edilen patojen mikroorganizma üremiş hastalar için; uygunsuz antimikrobiyal tedavi olasılığı, VİP'in bir komplikasyonu (örneğin; apse, ampiyem) veya ikincil bir enfeksiyon odağı olabileceği gibi seçenekler düşünülmelidir. Diğer nedenler arasında hastaların semptomlarını açıklayan non-enfeksiyöz bir etiyoloji varlığı, antimikrobiyal rejimin veriliş yolunun ve süresinin uygunsuzluğu, gelişen komplikasyonun tipi ve yönetimiyle ilişkili sorunlar (örneğin, plevral sıvının drenajının sağlanamaması), ek örnekleme gerektiren organizmaların sebep olduğu pnömoni tabloları sayılabilir (31, 49, 119).

Kültüründe üreme olmayan hastalarda, antimikrobiyal tedaviden önce kültür alındığı varsayılırsa VİP olasılığı düşüktür. Bazı uzmanlar, antibiyotiklere kültür sonuçları çıkana kadar ampirik olarak devam eder ve VİP'in klinik yanıtına veya şüphesine göre hızlıca de-eskalasyon yaparlar. Negatif kültür rapor edilen hastalarda süreç, bireyselleştirilmelidir. Eğer antimikrobiyal tedavi altında kültür alınmış ise ve VİP şüphesi kuvvetliyse, antibiyotiklere devam edilebilir veya değiştirilebilir. Şüphe düşükse, ayırıcı tanıdaki diğer hastalıklar, ek enfeksiyon odakları veya diğer organizmalar (örneğin virüsler veya mantarlar) düşünülmeli ve antibiyotik tedavisine devam etme kararı kişiselleştirilmelidir. Bu hastaların bazılarında pnömoni olmayabileceği ve mukus tıkanması, pulmoner ödem, atelektazi, tromboembolik hastalık, ARDS ve diğerleri gibi pnömoniyi taklit eden durumlar vardır. Alternatif bir tanı konulmuşsa veya hastanın klinik seyri ile pnömoni tanısı uyumsuz ise başlanılan ampirik tedavideki antibiyotikler güvenle durdurulabilir (120, 121). Antibiyotiklerin devam ettiği durumlarda da en fazla yedi gün sonra kesilmesi önerilir (31, 49, 122).

## **2.7. Ayırıcı Tanı**

VİP dışında, benzer klinik tabloya yol açabilecek; akciğer infiltrasyonu, ateş, respiratuvar anormallik ve lökositozu neden olabilecek pek çok tanı vardır.

Aşağıdaki tanımlar bu bulgularla birlikte ortaya çıkabilir (49):

**Aspirasyon pnömonisi:** Enfeksiyon olmaksızın kimyasal aspirasyon anlamına gelir. VİP'ten anamnez (yani aspirasyona tanıklık edilmesi), solunum yolları örneğindeki mikroskopik analiz ve kültürün negatif olması, klinik seyirde hastalığın kendi kendini sınırlaması ile ayırt edilebilir. Bununla birlikte, bazı aspirasyon vakaları sekonder enfeksiyon nedeniyle komplike hale gelebilir.

**Masif pulmoner emboli:** Pulmoner emboli, akciğer enfarktüsüne neden olursa VİP'ı taklit edebilir; BT pulmoner anjiyografi gibi bir görüntüleme yöntemi ile pulmoner emboli gösterilerek VİP'ten ayırt edilir.

**ARDS:** ARDS, VİP'ten öykü (örneğin ARDS için risk faktörlerinin bulunup bulunmaması), mikroskopik analiz ve solunum sekresyonları kültürünün negatif olması ile ayırt edilir.

**Pulmoner hemoraji:** Hem pulmoner hemoraji hem de VİP hemoptiziye neden olabilir. Pulmoner hemoraji, genellikle açık renkli kanama ile ortaya çıkarken, VİP sıklıkla pürülan sekresyona karışmış kan ile görülür. Ancak bu ayırım subjektiftir. Pulmoner hemorajiyi VİP'ten kesin olarak ayırmak için, hemoptizi sebebinin ortaya konulmasında önemli bir yeri olan bronkoskopi gereklidir.

**Akciğer kontüzyonu:** Akciğer kontüzyonu travmaya bağlıdır, ancak klinik ve radyografik belirtiler travma sonrası benzer ve sıklıkla geciktiği için VİP'ten ayırt etmek zor olabilir. Pulmoner kontüzyon VİP'ten anamnez (travma öyküsü vs.), solunum sekresyonlarının mikroskopik analiz ve kültüründe organizmaların bulunmamasına göre ayırt edilir.

**İnfiltratif tümör:** Yaygın bir infiltratif kanserin belirtileri VİP'e benzer. Yaygın infiltratif kanser, VİP'ten anamneze göre (yani malignite öyküsünün olup olmasına bağlı olarak) ayrılmaktadır. Kültür ve mikroskopik analiz negatiftir ancak malign hücreler bulunabildiği için bazen pozitif olabilir. Akciğer biyopsisi gerekebilir.

**Radyasyon pnömonisi:** Radyasyona bağlı akciğer hasarı, akut pnömoniye veya kronik fibrozise neden olabilir. Işınlanmadan yaklaşık 4-12 hafta sonra, VİP'i taklit eden semptom ve bulgularla ortaya çıkar; VİP'ten öykü (yani radyoterapi öyküsünün bulunması), solunum yolları örneğinin mikroskopik analiz ve kültüründe mikroorganizma saptanmaması ile ayırt edilir.

**İlaç reaksiyonu:** Pulmoner ilaç toksisitesi birçok farklı ilaçtan, özellikle de antineoplastik ajanlardan (siklofosamid, metotreksat vs.) kaynaklanabilir. Pulmoner ilaç toksisitesinin klinik belirtileri VİP ile aynı olabilir. Semptomların ve belirtilerin başlamasının zamanlaması oldukça değişkendir. Tedaviden günler hatta aylar sonra bile ortaya çıkabilir. Pulmoner ilaç toksisitesi VİP'ten anamnez (pulmoner toksisiteye yol açabilecek ilaç kullanım öyküsü olup olmadığı) ve solunum sekresyonlarının mikroskopik analizi/kültürüne göre ayırt edilir.

**Kriptojenik organize pnömoni (COP):** COP'un klinik özellikleri VİP ile aynı olabilir; VİP'ten anamnez (COP için risk faktörü olup olmaması, yeni bir viral enfeksiyon gibi COP için risk faktörleri olabilir) veya solunum örneklerinin mikroskopik analizi/kültürü ile ayırt edilebilir. Kesin COP tanısı akciğer biyopsisi gerektirir.

**Vaskülit:** Vaskülit (örneğin Sistemik lupus eritematozus), otoimmün bir hastalık tanısı bilinen hastalarda ortaya çıkabilen ve sadece biyopsi ile ayırt edilebilen, ilerleyici pulmoner infiltrasyonların nadir bir nedenidir (49).

## 2.8. Tedavi

VİP'de erken ve uygun tedavi yaklaşımı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında etkili olduğundan, en kısa sürede tanı konulması ve etyolojik ajan için gereken örnekler alındıktan sonra uygun ampirik tedavinin başlanması gereklidir (1, 102, 123, 124). Tedavi öncesinde ÇİD patojenler açısından risk faktörleri; uzun süren hospitalizasyon, son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı, daha önce dirençli bir patojen ile kolonizasyon gibi bilgiler değerlendirilmelidir. VİP için ampirik tedavi hem Gram pozitif hem de Gram negatif spektrumu içermelidir. Spesifik antibiyotik seçenekleri, patojenlerin kuruma ait özel dağılımı ve ilaçlara direnç profilleri ile belirlenmelidir (125-129). Bununla birlikte, lokal veri yokluğunda, ulusal sürveyans verileri antibiyotik seçeneklerini yönlendirebilir. İdeal bir ampirik rejim, hastanın dirençli bir patojene sahip olduğu ortaya çıkma olasılığına karşın en az bir antibiyotiğin aktif olma olasılığını arttırmak için MRSA'ya karşı aktif bir ajan ve iki farklı sınıftan iki antipseudomonal ajan içermelidir (130-135).



IDSA 2016'ya göre ampirik tedavi seçenekleri Tablo 2.5'da sunulmuştur (1, 136). Ancak bu seçenekler, belirli hasta veya hastane koşullarına bağlı olarak gerekirse değiştirilmelidir. Örneğin, daha önce dirençli bir mikroorganizma ile kolonize olmuş bir hastadaki pnömoni gelişirse verilecek ampirik tedavi bu patojeni kapsamalıdır. Bazı YBÜ'lerde ÇİD *Acinetobacter*, ÇİD *Pseudomonas* veya karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'nin yüksek prevalansı olabilir (137-140). Bu vakalardaki ampirik tedavi seçenekleri, daha önce izole edilmiş patojenlerin antibiyogramlarına göre düzenlenmeli ve kapsama sağlamak için gerekirse kolistin, tigesiklin veya ampisilin-sulbaktam içeren rejimler seçilmelidir. Bazı birimler, düzenli sürveyans kültürleri alarak bu yaklaşıma hasta bazında uyarlar (141-144). Klinisyenler *Influenza* ve *Legionella*'yı da epidemiyolojik risk faktörleri ve klinik şüpheyeye göre değerlendirmelidir. Anaerobik kapsam genellikle gerekmez (145, 146). Ampirik antifungal kapsam, tipik olarak immünokompetan bireyler için endike değildir. Herpes simpleks virüsü ile uyumlu yeni oral ülserler ve vezikül oluşumu olan hastalarda, asiklovirin ampirik olarak eklenmesi düşünülebilir. Pnömonide ampirik rejimi seçerken -özellikle de ÇİD patojenlerden şüphelenildiğinde- kombine tedavi seçiminin daha uygun olduğunu göstermektedir. Etken patojenin duyarlılığı bilindiğinde ise hızla tedavi rejimi tek ajana indirgenmelidir (31). İnhaler kullanılabilen antibiyotikler, özellikle kolistin ve aminoglikozitler gibi zayıf akciğer penetrasyonuna sahip nefrotoksik ajanlar için sistemik toksisiteyi sınırlarken pulmoner penetrasyonu geliştirmek için kullanılabilir (147-150). İnhaler tedavilerin etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar azdır, ancak mevcut veriler ilave olarak aerosol haline getirilmiş antibiyotiklerin mikrobiyolojik klirensi artırabileceğini fakat MV süresi, hastanede kalış süresi veya mortalite üzerine etkisinin fark yaratmayacağını veya çok küçük bir fark olabileceğini belirtmiştir (52, 151-155).

Antimikrobiyal duyarlılık verileri elde edilir edilmez tedaviyi daraltarak tek ajana uyarlamak, sadece ikili antibiyotik ile spektrumun gereksiz geniş olmasından kaçınmak için değil; gereksiz ajan kullanımı ile maliyeti arttırmak, popülasyon düzeyinde antibiyotik direncini arttırmak ve potansiyel advers etkiler nedeniyle önemlidir (68, 156-161). Mevcut ajanların çoğu arasında klinik etkinlikte çok az fark vardır. 29 farklı tedavi rejiminin yer aldığı 41 tedavi çalışmasının bir meta

analizinde, çalışılan hiçbir rejim arasında ölüm oranlarında bir fark olmadığı belirtilmiştir (162). Klinisyenler bu nedenle en dar kapsamlı ilacı seçebilir. Aminoglikozitlerin zayıf akciğer penetrasyonu ve nefrotoksitesisi göz önüne alındığında, mümkünse, aminoglikozitsiz rejimler seçilebilir (31).

Ampirik tedavide antibiyotiklerin farmakodinamik özellikleri de ayrıca göz önüne alınmalıdır. Örneğin, aminoglikozitler konsantrasyona bağlı bakterisidal etkileri ve postantibiyotik etkileri nedeni ile günde tek doz şeklinde uygulanmalı, ileri yaş ve renal fonksiyonları bozuk hastalarda dikkatli kullanılmalıdırlar. VİP'li tüm olgularda tedaviye parenteral yoldan başlanmalıdır. Klinik yanıt elde edilmiş olgularda ardışık tedavi ilkelerine uygun olarak oral tedaviye geçilebilir (26).

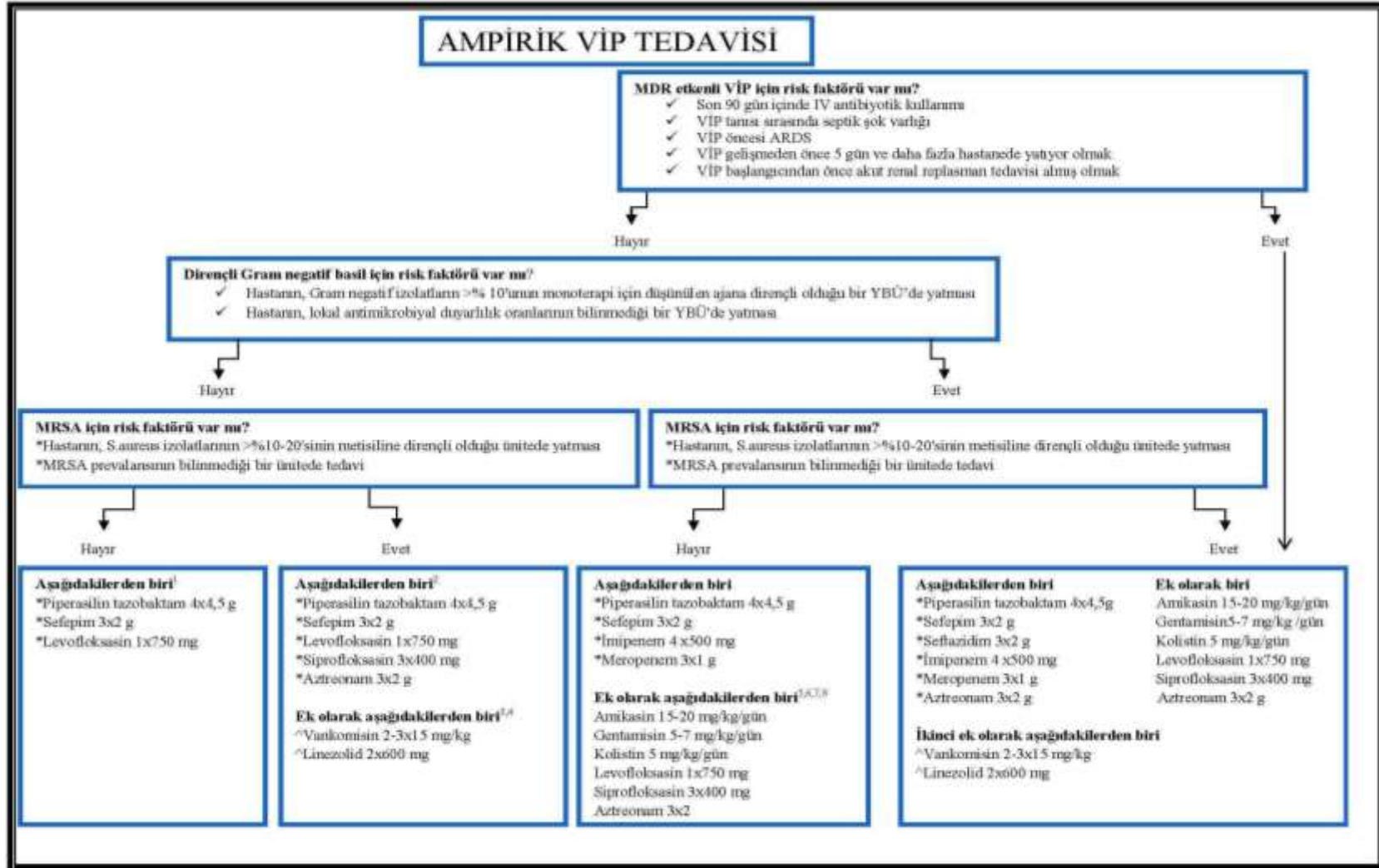
## 2.9. Tedavi Süresi

Günümüzde VİP tanısı konulan hastalar çoğunlukla 14 gün antibiyotik tedavi almaktadır. Tedavi süresinin uzatıldığı durumlar da siktir (139). Antimikrobiyal tedavi süresinin uzunluğu; direnç oranlarını arttırmakta, ilaç toksisitesine ve ilaç-ilac etkileşimlerine kaynak oluşturmada, maliyeti yükseltmekte, bazı durumlarda yatış süresini uzatarak hospitalizasyona bağlı komplikasyonlara zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenle son yıllarda VİP'li hastalar için optimal tedavi süresi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Chastre ve arkadaşları, kültür pozitif 401 VİP hastasını 8 ve 15 günlük tedavi için randomize etmişlerdir. Ventilatörsüz kalma süresi, YBÜ'de kalma süresi, mortalite ve tekrarlayan enfeksiyon gelişimi açısından, kısa süreli ve uzun süreli tedavi arasında fark bulamamışlardır. *P.aeruginosa* da dahil olmak üzere non fermenter gram negatif basillerin (NF-GNB) etken olduğu 8 gün tedavi alan hastalarda daha fazla nüks görmüşlerdir (%41'e karşılık %25). Bununla birlikte, NF-GNB'nin etken olduğu VİP hastalarında 8 günlük ve 15 günlük tedavide ventilatörsüz kalma süresinde, yatış süresinde veya mortalite oranları arasında fark olmadığını belirtmişlerdir (163). Benzer şekilde NF-GNB dışındaki mikroorganizmalarla gelişen VİP'de 7-8 günlük tedavinin etkin olduğunu bildiren çalışmalar ile NF-GNB'nin etken olduğu VİP'lerde de kısa süreli tedavi verilebileceğini bildiren çalışmalar literatürde yer almaktadır (121, 164, 165, 226).

Klinisyenler tedavi süresini kısaltmak için klinik ve laboratuvar verilerini kullanmaktadırlar (163). Antibiyotikler, tüm klinik belirti ve semptomlar tamamen düzelirse (ateşin düşmesi, beyaz kan hücre sayısındaki iyileşme, pürülan salgıların çözülmesi, hipoksi skorunun normalleşmesi ve akciğer grafisindeki infiltrasyonun stabilizasyonu veya regresyonu) kısa sürede güvenle durdurulabilir (121, 166). Solunum yollarının tekrar örneklenmesi, tedavinin erken daraltılması veya kesilmesine de yol gösterebilir (167). Günlük PCT ölçümü, hastaların ventilatörsüz günleri, yoğun bakım süresi veya mortalite üzerinde olumsuz etki yapmadan ortalama antimikrobiyal tedavi süresini kısaltabilir (168, 169). Şiddetli hastalığı, bakteriyemi, metastatik enfeksiyonu, immün yetmezliği bulunan, tedaviye yavaş yanıt veren, ampiyem veya akciğer apsesi gibi piyojenik komplikasyon gelişmiş seçilmiş hastalar için, tedavi süresi sıklıkla uzatılır. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen hızlı progresyon gösteren VİP'li kritik hastalarda, solunum yolu viral enfeksiyonları veya *Legionella* gibi diğer hastane kaynaklı enfeksiyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. *Acinetobacter* türleri veya *Stenotrophomonas* türleri gibi ilaca dirençli organizmaların salgınları sırasında, ampirik tedavi rejiminde bu organizmaları hedef alan bir antibiyotik de rejimde düşünülmelidir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda, ayırıcı tanı geniş olmalı ve mantar, viral, paraziter ve daha az yaygın bakteriyel patojenleri içermelidir (1, 20, 31).

Beta laktamların zamana bağlı öldürme özelliği nedeniyle uzamış/sürekli infüzyon verilmesinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (170). Bu sebeple VİP hastalarında beta laktam grubu ilaçların uzamış infüzyonu önerilmektedir (1, 20).

Tablo 2.5. Ampirik VİP Tedavisi



- <sup>1</sup> Listelenen ajanlardan piperasilin-tazobaktam veya sefepim daha sık tercih edilmektedir çünkü Gram-negatif basillere (GNB) karşı levofloksasinden daha iyi aktiviteye sahip olmaları olasıdır. IDSA/ATS rehberleri ayrıca seçeneklerinde imipenem ve meropenem de önermekle beraber bu ajanların ESBL üreten patojenlerle enfeksiyon olasılığı yüksek olan hastalara ayrılması düşünülebilir.
- <sup>2</sup> Listelenen ajanlardan piperasilin-tazobaktam, sefepim veya seftazidim daha sık tercih edilmekte çünkü GNB'e karşı florokinolonlardan ve aztreonamdan daha iyi aktiviteye sahip olmaları beklenir. IDSA/ATS rehberleri ayrıca seçenek olarak imipenem ve meropenem içermekle beraber bu ajanların ESBL üreten patojenlerle enfeksiyon olasılığı yüksek olan hastalara ayrılması düşünülebilir.
- <sup>3</sup> Vankomisin ve piperasilin-tazobaktam kombinasyonu akut böbrek hasarı ile ilişkilidir. Bir anti-MRSA ajanı ve bir antipseudomonal beta-laktam gerektiren hastalarda, piperasilin-tazobaktam dışında bir beta-laktam (örneğin, sefepim veya seftazidim) kullanılması veya piperasilin-tazobaktam tercih edildiğinde, vankomisin yerine linezolid kullanılması uygun olabilir
- <sup>4</sup> Telavansin (her 24 saatte bir 10 mg/kg IV), linezolid veya vankomisinin ikisinin de kullanılmadığında alternatif bir ajandır. Kullanılmadan önce telavansinin, akut böbrek hasarı yapabileceği, önceden akut böbrek yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi arttırabileceği ve gebelerde fetüs üzerine olumsuz etkileri olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
- <sup>5</sup> IDSA/ATS kılavuzları antipseudomonal ikinci ajan olarak; *Legionella* şüphesi yok ise GNB için daha etkin bir in vitro etkinliği olan aminoglikozit kullanımını florokinolona göre daha öncelikli önermektedir. Buna karşılık kılavuzlar, kültür sonuçları çıktığında yeterli Gram negatif aktiviteye sahip alternatif ajanlar varsa, aminoglikozitlerden kaçınılmasını önerir.
- <sup>6</sup> IDSA/ATS kılavuzları, GNB için ikinci seçenek olarak polimiksinleri (polimiksin B ve kolistin) önerir. Polimiksinler, belirgin nefrotoksisite olması sebebiyle dikkatle kullanılmalıdır ve GNB'e karşı yeterli aktiviteye sahip alternatif ajanlar varsa, kaçınılmalıdır.
- <sup>7</sup> Genellikle klinik olarak iyileşmiş olan ve patojenin (tanımlanmışsa) beta-laktam ilaçlara duyarlı olduğu hastalarda, 1 veya 2 gün sonra aminoglikozitin kesilmesi uygun olacaktır
- <sup>8</sup> Başka seçenek yoksa, aztreonam GNB için başka bir beta-laktam ile ikinci bir ajan olarak kullanılabilir. Çünkü bakteri hücre duvarındaki hedefleri farklıdır. Ancak aztreonamın nadiren kullanılmasının sebebi GNB arasındaki direnç oranlarının diğer beta-laktam ilaçlardan yüksek olmasıdır
- <sup>9</sup> Tabloda önerilen ilaç dozları normal renal fonksiyonlu hastalar içindir. İlaç konsantrasyonlarının izlenmesi ve monitörize edilerek dozların ve/veya aralıkların ayarlanması önerilir
- <sup>10</sup> Beta laktamların zamana bağlı öldürme özelliğine bağlı olarak uzamış/sürekli infüzyon verilmesinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu sebeple her bir doz için piperasilin tazobaktamın 4 saat, imipenem ve meropenemin 3 saat, sefepimin 3-4 saatlik uzamış infüzyonu önerilir.

## 2.10. Tedavi ile Gelişebilecek Toksisiteler

Klinisyenler, bir rejim seçerken antimikrobiyal seçeneklerin potansiyel toksisitelerini göz önünde bulundurmalıdır. Tüm antibiyotikler *C. difficile* enfeksiyonu riskini artırır. Aminoglikozitler nefrotoksik ve ototoksiktir. Bununla birlikte, GNB arasındaki duyarlılık oranları yüksektir, bu yüzden septik şok veya hızlı ilerleyen hastalığı olan hastalara başlanılan ampirik rejimin bir parçası olarak kullanılır. Potansiyel toksisitesi nedeniyle, genellikle klinik olarak iyileşmiş olan ve patojenin beta-laktam ilaçlara duyarlı olduğu hastalarda bir veya iki gün sonra aminoglikozit kesilir. Çok kısa süreli aminoglikozit tedavilerinin bile nefrotoksisite riskini arttırdığını gösteren veriler vardır (171). Polimiksinler (polimiksin B ve kolistin) başta olmak üzere birçok antibiyotik nefrotoksiktir (172, 173). Bu nedenle polimiksinlerden GNB'e karşı yeterli etkinliğe sahip alternatif ajanlar var ise kaçınılmalıdır (1). Böbrek yetmezliği olan hastalarda, imipenem ve sefepimin nöbet eşliğini düşürdüğü bildirilmiştir. Riskli hastalarda alternatif beta-laktamlar kullanılmalıdır. Vankomisin ve piperasilin-tazobaktam kombinasyonu akut böbrek hasarı ile ilişkilidir. Bir anti-MRSA ajanı ve bir antipseudomonal beta-laktam gerektiren hastalarda, piperasilin-tazobaktam dışında bir beta-laktam (örneğin, sefepim veya seftazidim) kullanılması veya piperasilin-tazobaktam tercih edildiğinde, vankomisin yerine linezolid kullanılması uygun olabilir (174). Florokinolonlar, QT aralık uzaması, tendinit ve tendon kopması, nörotoksisite dahil olmak üzere birçok potansiyel toksisiteye sahiptir (175).

## 2.11. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi ve İzlenmesi

VİP'in kinik seyri; iyileşme, kısmi iyileşme, başarısızlık, relaps ve ölüm ile seyredebilir. Tedaviye yanıt; tanının doğruluğuna, hastaya ait faktörlere (yaş, eşlik eden hastalık gibi), bakteriye ait faktörlere (direnç paterni ve virülans) göre değişim gösterebilir. Tedavi cevabı mikrobiyolojik ve klinik değerlendirmeler ile tanımlanır. Klinik takipte ateş cevabı ve genel durumun düzelmesi ile birlikte lökositozun gerilemesi, kan gazı değerlerinin normale yaklaşması tedavi yanıtının ilk bulgularıdır (176). CPIS'in 6'nın altına düşmesi, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> nin düzelmesi tedaviye yanıt ve

prognozun iyi olduğunu gösteren bir kriter olarak kullanılabilir (26, 177, 178). Başlangıç CRP'sinin 4.günde %40'dan daha fazla azalması iyi prognostik kriter olarak değerlendirilmektedir. PCT de prognozu değerlendirmede değerli olabilir ancak CRP'ye göre pahalı olması ve her merkezde uygulanamaması kullanımını kısıtlamaktadır (26, 179).

Ağır pnömonilerde klinik seyrin değerlendirilmesinde akciğer radyografilerinin değeri düşüktür. Tedavinin erken döneminde genellikle radyolojik progresyon görülebilir. Özellikle ileri yaş ve eşlik eden hastalık varlığında, radyolojik düzelleme klinik düzellemeden daha yavaştır. Klinik düzelleme olmayan bir hastada akciğer grafisinde multilober tutulum şeklinde progresyon, 48 saat içerisinde infiltrasyonun sayı ve boyutunda artma, kaviteleşme, plevral efüzyon gelişmesi tedaviye yanıtızsızlık olarak değerlendirilmelidir. Ayırıcı tanıda düşünülen patolojiler ön planda ise gerekli tanısal işlemler yapılmalıdır (26, 176)

## 2.12. Prognoz

HKP hastalarında mutlak mortalite oranlarının yüksek olmasına rağmen, enfeksiyona atfedilebilen mortalitenin ölçülmesi zordur. Pek çok çalışma, HKP'ın ölüm riskinin önemli derecede artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur. Bununla birlikte, kritik hastaların çoğu, pnömoniden değil, altta yatan hastalıklarından ölmektedir. Her ne kadar VİP ile ilişkili tüm nedenlere bağlı ölüm farklı çalışmalarda %20-50 arasında değişse de randomize VİP önleme denemelerinin bir meta analizi, atfedilen mortaliteyi %13 olarak tahmin etmiştir (1, 17). Mortalite artışı ile ilişkili değişkenler (1, 140):

- Tanı sırasındaki ağır hastalık bulguları (örneğin, yüksek Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi skoru, şok, koma, solunum yetmezliği)
- Bakteriyeminin eşlik etmesi
- Altta yatan ciddi komorbid hastalıkların bulunması
- ÇİD bir organizmanın neden olduğu enfeksiyon varlığı
- Akciğer görüntülemesinde multilober tutulum, kavitasyon veya hızlı progresyon gösteren infiltrasyon olması
- Etkili antimikrobiyal tedavide gecikme

### 2.13. Önleme

VİP'in önlenmesi hastanın üniteye kabulü ile başlayan bir süreç olup, yoğun bakım çalışanlarının Enfeksiyon Kontrol Komitesi (EKK) ile multidisipliner bir ekip anlayışı içinde çalışmasını gerektirmektedir. Kontrol önlemleri kanıta dayalı, uygulanması kolay ve maliyet etkin olmalıdır. Yoğun bakım çalışanları VİP'in önlenebilir olduğunun bilincinde olmalı, enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolü ile ilgili tüm dünyada kabul edilen universal önlemler konusundaki güncel bilgilere sahip olmalıdır (180-183). CDC tarafından korunma yöntemlerinin uygulanması ile enfeksiyonların %30 oranında azaltıldığı bildirilmektedir (184). ATS (Amerika Göğüs Hastalıkları Derneği) ve IDSA yönetimi tarafından kanıta dayalı rehber ışığında, sağlık hizmeti ile ilişkili pnömoni ve VİP'in önlenmesi amacıyla klavuzlar geliştirilmiştir (26). Ülkemizde ise Türk Hastane İnfeksiyonları ve Kontrolü Derneği 2008 yılında, mevcut literatürlere dayanarak Sağlık Hizmetleri İle İlişkili Pnömoninin Önlenmesi Klavuzu'nu hazırlamıştır (183).

**Tablo 2.6.** VİP Oranlarını Düşürebilecek Müdahaleler (185-198)

Mekanizma	Müdahale
Entübasyondan kaçınma	İnvaziv olmayan pozitif basınçlı ventilasyon
Entübasyon süresini en aza indirme	Ventilatörden ayırma protokolleri Günlük spontan solunum denemeleri Günlük uyandırma denemeleri Erken mobilizasyon
Üst gastrointestinal ve solunum sistemindeki patojen yükünü azaltma	Antiseptiklerle-özellikle de klorheksidinle- düzenli ağız bakımı Diş fırçalama Topikal antibiyotiklerle selektif oral dekontaminasyon Topikal ve parenteral antibiyotiklerle selektif sindirim dekontaminasyonu Probiyotikler Trakeal aspirasyon öncesi salin damlatma
Endotrakeal tüplerde patojen yükünü azaltma	Gümüş kaplı endotrakeal tüp kullanımı Endotrakeal tüpün mukustan arındırılması
Sekresyonların salınımını, sızıntısını ve birikmesini azaltma	Yatak başının yükseltilmesi Endotrakeal tüp kaf basınçlarının optimizasyonu Ultra ince poliüretan manşet membranlarına sahip endotrakeal tüp kullanımı



## 2.14. VİP Önleme Demetleri

Birden çok müdahalenin (Tablo 2.7) birlikte gruplandırılmasıyla oluşturulan VİP önleme “demetleri”, çoğu hastanede bir bakım standardı haline gelmiştir, ancak bileşenlerinde ve bağlılık tanımlarında geniş bir değişkenlik vardır (198). Bununla birlikte, çok az sayıda hastane ventilatör günlerinde, hastanede kalış sürelerinde veya ölüm oranlarında iyileşmeler olduğunu bildirmiştir ancak bu da sürveyans verilerinden kaynaklanabilir. Demetlerin etkinliği, çalışmalarda ki körlük eksikliği ve çalışmacıların hangi etkinin demette ne oranda uygulandığı konusundaki eksik verileri, belirsiz klinik bulguların yorumlanmasını etkilemiş olabilir (199).



### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışmanın Yeri, Zamanı ve Etiği**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan (Protokol Numarası: 2018/142) çalışma, retrospektif olarak 01.01.2015 – 30.06.2018 tarihleri arasında KTÜ YBÜ’de takip edilen ve VİP tanısı konulmuş hastalarda yapıldı.

#### **3.2. Çalışma Dizaynı ve Planı**

KTÜ YBÜ, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalınca günlük vizitle bir öğretim görevlisi, araştırma görevlisi ve EKK hemşiresi tarafından izlenmektedir. Bu izlemler sırasında araştırma görevlisi ve EKK hemşiresi tarafından hasta takip kartları ile enfeksiyon kontrol formları oluşturulmaktadır.

Çalışma için hasta alımı, yoğun bakımlara günlük konsültasyon hizmeti verilirken tutulan hasta takip kartı ve EKK verilerine göre yapıldı. Hastaların kayıtlı olan demografik özellikleri, vital bulgu ve ilaç tedavisinin kaydedildiği gözlem kağıtları, MV ayarlarının kaydedildiği formlar, progres kayıtları, konsültasyon notları, akciğer grafileri, laboratuvar sonuçları retrospektif incelenerek çalışma için oluşturulan hasta formlarına aktarıldı (EK-1). VİP tedavisi sonrasındaki hastanın klinik izlemi için de konsültasyon notları, epikriz dökümanları ve poliklinik kayıtları kullanıldı.

#### **3.3. Çalışmaya Dahil Etme ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri dosya kayıtlarından elde edilen verilere göre CDC kriterleri dikkate alınarak aşağıda belirtildiği gibi planlanmıştır:

- a) 18 yaş ve üzeri hastalar
- b) Entübasyon sırasında pnömoni tanısı olmayan ancak invaziv mekanik ventilasyon desteğinde 48 saat ve sonrasında pnömoni gelişen mekanik ventilatöre (MV) bağlı hastalar

- c) Aşağıda verilen kriterlerden en az ikisinin olması
- \*Ateş veya hipotermi (oral veya rektal ısı  $>38^{\circ}\text{C}$  veya  $<36^{\circ}\text{C}$  )
  - \*Lökositoz ( $>12000$  hücre/  $\text{mm}^3$ ) veya lökopeni ( $<4000$  hücre/ $\text{mm}^3$ )
  - \*Pürülan sekresyon varlığı
- d) Aşağıda verilen klinik belirti ve laboratuvar bulgularından en az birinin olması
- \* Hipoksemi, arterial kan gazıyla bakılan parsiyel oksijen basıncının  $<60$  mmHg olması veya pulse oksimetreyle hasta ortam havasında nefes alırken oksijen doygunluğunun  $<90\%$  olması veya oksijen kısmi basınç oranının solunan oksijen fraksiyonuna ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) oranının kötüleşmesi veya MV gerektiren solunum yetmezliği olduğunu gösteren kayıtların varlığı
  - \* Fizik muayenedeki konsolidasyon bulgularının kayıtlı olması (örnek; ral, frotman duyulması vs.)
  - \* Respiratuvar örneklerden Gram boyama ile yapılan incelemede  $\times 10$  büyüklükteki mikroskopik incelemede her sahada  $\geq 25$  lökosit ve  $\leq 10$  skuamoz epitel hücresi, Gram pozitif veya negatif mikroorganizma görüldüğünün raporlanmış olması, son 24 saatte alınmış olan respiratuvar kültürde üreme olması, *Legionella spp* için idrarda antijen pozitifliği olması
  - \* Tedaviye başlanmadan önceki son 24 saat içerisinde çekilmiş olan göğüs röntgeninde veya BT’de akut bakteriyel pnömoni ile tutarlı olan yeni ve ilerleyici infiltrasyon veya parapnömonik efüzyon gibi pnömonik görünümünün varlığı

#### **Çalışmadan dışlama kriterleri:**

Dosya kayıtlarına göre;

- a) Hastada TKP tanımlanmış olması
- b) Bilinen veya şüphelenilen aktif tüberküloz, kistik fibroz,  $\text{CD4} < 200$  hücre/ $\text{mm}^3$  seviyesinde insan immün yetmezlik virüsü (HIV) veya akciğerlerde invaziv mantar enfeksiyonu, şüpheli veya doğrulanmış ampiyem veya akciğer apsesi olan hastalar
- c) Hastanın entübe edilirken pnömoni tanısının olması

- d) Hastada pnömoniye sekonder bakteriyemi dışında tedavi sırasında eş zamanlı olarak veya ilk 7 gün içinde başka bir odakta enfeksiyon olması
- e) 3, 5 ve 7. günlerdeki laboratuvar değerleri olmayan ve ilk 7 gün içinde ölen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### 3.4. Çalışma Protokolü

Retrospektif inceleme ile elde edilen veriler; çalışma için oluşturulan hasta kayıt formuna (EK-1) aşağıda verilen açıklamalara göre aktarılmıştır.

1. Hastanın doğum tarihine göre bitirdiği yaş yıl olarak alındı.
2. Yoğun bakımda yatış sebebi olan hastalıklar “primer tanı” olarak kaydedildi. Daha sonra bu tanılar; travma geçirmek veya cerrahi operasyon sonrası yoğun bakım ihtiyacı oluşan hastalıklar, serebrovasküler olay veya Guillian Barre gibi-nörolojik hastalıklar, altta yatan akciğer ve kalp hastalıklarına bağlı ortaya çıkan solunum yetmezliği oluşturan hastalıklar ve bunların dışında kalan çeşitli dahili hastalıklara bağlı oluşan yoğun bakım ihtiyacı olarak dört grupta toplandı.
3. Hastanın özgeçmişinde yer alan KOAH, astım, bronşiektazi, akciğer cerrahi öyküsü, toraks travması gibi akciğere ait hastalık öyküleri, kalp hastalığı, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), malignite, immünsupresif tedavi varlığı kaydedildi.
4. Hastanın hastanedeki ve YBÜ’deki yatış süreleri yattığı günden itibaren geçen takvim gününe bağlı olarak hesaplandı.
5. Kateter ve MV günleri için işlemin gerçekleştiği günden sonra takvim günü olarak sayıldı.
6. Steroid ve PPI kullanımı için VIP tanısı konulduğunda dozdan ve kullanım gününden bağımsız olarak hemşire gözlem formunda bu ilaçların görülmesi yeterli kabul edildi.
7. Tanı konulduğu anda; son 24 saat içerisindeki akciğer grafileri üç grupta incelendi. Çekilmiş ise BT görüntüsü ve raporundan da yararlanıldı. Radyolojik değerlendirme üç kategoride yapıldı; yeni ortaya çıkan veya progrese olan lokalize/lober infiltrasyon, yeni ortaya çıkan veya progrese

olan difüz infiltrasyon ve VİP lehine özellik olmaması şeklinde kaydedildi.

8. Mikrobiyolojik örneğin alınma yöntemi (endotrakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj (BAL)), mikrobiyolojik kültür yöntemi (kantitatif, semikantitatif), üreyen mikroorganizmalar (monomikrobiyal veya polimikrobiyal oluşları, kantitatif kültür olarak çalışılmış ise üreme düzeyi) kaydedildi.
9. VİP tanısı konulan hastaların kan, idrar veya yara yeri gibi solunum yolu dışındaki sistemlere ait örnekler de değerlendirildi. Bu kültürlerde üreme olup olmadığı, olmuşsa hangi mikroorganizmanın ürettiği, saptanan üremelerin etken olarak değerlendirilip değerlendirilmediği ve buna yönelik tedavi verilip verilmediği çalışma formuna kaydedildi.
10. Laboratuvar kayıtları, hastalara tanı konulduğu gün, tedavi başlangıcından sonraki 3.gün (72 saat sonrası), 5.gün ve 7.gün için tutuldu. Belirlenmiş olan bu günlerdeki ölçülmüş olan CRP (mg/dL), lökosit sayısı (/ $\mu$ L), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (mm/h), PCT ( $\mu$ g/L), kreatinin (mg/dL) değerleri kaydedildi.
11. Hastaların glomerüler filtrasyon hızı (GFR) için CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü kullanılarak tedavi başlanan gün, 3.gün, 5.gün ve 7.gün için yapılan hesaplamalarla bulunan değerler kaydedildi (5).

$$\text{GFR} = 186 \times \text{Serum Kreatini}^{-1.154} \times \text{Yaş}^{-0.203} \times \text{Cinsiyet} \times \text{İrk}$$

12. VİP tanısı konulan hastalar için tanı anında, 3.gün, 5.gün ve 7.gün olmak üzere CPIS hesaplandı. Bu skorlama sistemi Tablo 2.4’de verilmiştir (62).
13. Hastaların vücut ısısı olarak, tanı konulduğu günden bir gün önceki ve 48 saat önceki gün dahil olmak üzere o güne ait en yüksek değer veya en düşük değer  $^{\circ}$ C ölçü biriminde kaydedildi.
14. Glasgow Koma Skoru (GKS) için tanı günü, 3., 5. ve 7. günlerde kaydedilmiş olan değerler alındı. Birden fazla skor hesaplamasının yapıldığı günler için o güne ait en düşük skor değeri kaydedildi.
15. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> hesaplamasında PaO<sub>2</sub> için mmHg cinsinden kan gazı sonucu, FiO<sub>2</sub> için MV takip formlarında yer alan yüzdelik değer veya FiO<sub>2</sub>= 20 +

(4 x X lt/dk) formülü kullanıldı. Birden fazla kan gazı tetkiki yapılan hastalar için ayrı hesaplamalar yapılarak o güne ait en düşük skor kaydedildi.

16. Başlanılan tedavi rejimi dört başlık altında incelendi.

a) Hastaya başlanılan ana tedavi dörde ayrıldı.

- İmipenem veya meropenem
- Seftazidim veya sefoperazon-sulbaktam
- Piperasilin tazobaktam
- Diğer tedaviler (seftriakson, ampisilin sulbaktam, tigesiklin vs.)

b) Başlanılan tedavide kolistin bulunup bulunmadığı,

c) Başlanılan tedavide Gram pozitif etkinliktli antibiyotik varlığı (vankomisin, teikoplanin, linezolid, klindamisin)

d) Başlanılan tedavide kinolon (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin) veya aminoglikozit (amikasin, gentamisin) olup olmaması ayrı ayrı olarak kayıt altına alındı.

17. Başlanılan tedavi rejimine 24 saat sonra antibiyotik eklenmiş olması veya mevcut rejimde değişiklik yapılmış olması durumunda tedavi modifikasyonu yapılmış olarak değerlendirildi.

18. Tedavi süresi belirlenirken hastaya başlanılan tedavi, ilk infüzyon saatinden itibaren sayıldı. Tedavi günü; verilen ilaca, GFR'ye ve doza bağlı olarak hesaplandı. Tedavi gününü hesaplariken eksik dozlar için; hastanın kreatin klirensi ve ilacın doz aralığı dikkate alındı. Buna göre; ilacın dozu ve hastanın kreatin klirensine göre 12 saat ve üzeri etki edecek şekilde verilmiş tedaviler için o gün tam tedavi günün sayıldı. Verilen ilaç; doza ve hastanın kreatin klirensine göre 12 saatin altında etkin olacak şekilde uygulanmış ise tedavi süresine bu doz dahil edilmedi.

19. Antibiyotiksiz kalınan süre hesaplamasında hastanın VİP nedeniyle veya başka bir enfeksiyon sebebiyle tedavi almadığı günler sayıldı. Bu süre hesaplanırken eksik tedaviler için 18 numarada verilen doz/gün hesabı yapıldı.

20. Hastaların VİP olmadan geçirdiği süre ve tedavi sonrası hastanede kalış süresi için takvim günü üzerinden hesaplama yapıldı.

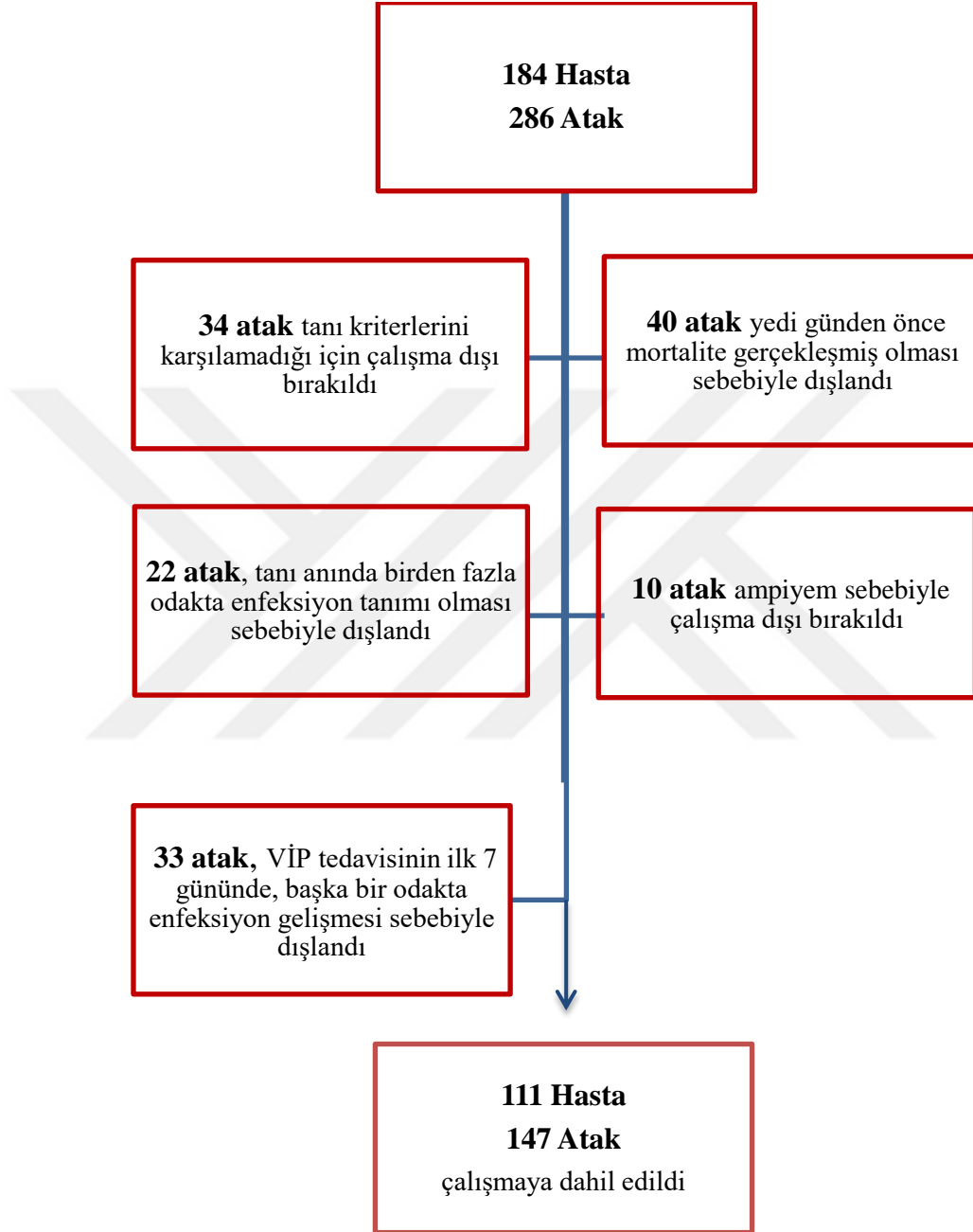
21. Mikrobiyolojik eradikasyon için, tanı anında etken olarak değerlendirilen mikroorganizmaların, tedavi sonlandırılmadan alınan kontrol solunum yolu örneğinde ürememesi kriter olarak kabul edildi. Bu açıdan hastalar başlangıçta etken olarak değerlendirilen mikroorganizmanın üremediği birinci grup, kültürde tekrar üremenin olduğu ikinci grup, kontrol kültür gönderilmediği için eradikasyon olup olmadığı bilinmeyen üçüncü grup olarak sınıflandırıldı.
22. Mortalite açısından hastalar; tedavi sonu ve 28 günlük süreye göre değerlendirildi. Ayrıca VİP tedavisi sonrasında da hospitalizasyon sonu sağ kalım olup olmadığı kaydedildi.
23. Hastalar başlanılan tedavi sonrasında, alınan kültür örneklerinde başlanılan tedaviye duyarlı mikroorganizma üremiş ve klinik/laboratuvar olarak düzelmeye başlamışlar ise uygun ampirik tedavi almış kabul edildi. Solunum yolu örneğinde başlanılan ampirik tedaviye dirençli bir patojen üremiş ve klinik/laboratuvar olarak hastada düzelme olmamış ise uygun olmayan ampirik tedavi olarak değerlendirildi.

### **3.5 Çalışmanın İçeriği**

VİP tanısı konulan 184 hastanın 286 atağı değerlendirmeye alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak belirlenen koşulları karşılamayan 34 atak, tanı anında birden fazla odakta enfeksiyon tanımı yapılmış olan 22 atak, tedavi cevabını değerlendirmeyi mümkün kılmayan ve çalışma tasarımına uymayan; yedi günden önceki mortalite gerçekleşen 40 atak, ampiyemi bulunan 10 atak dışlandı. VİP tedavisi başladıktan sonra ilk 7 günde başka bir odakta ek enfeksiyon gelişen 33 atak çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 111 hastanın 147 atağı çalışmaya dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı;

1. Kısa süreli tedavi grubu (KSTG): 7-10 gün tedavi uygulanmış ataklar
2. Uzun süreli tedavi grubu (USTG): 10 günden fazla tedavi uygulanmış ataklar (uzun süreli tedavi planlanmış olup 7 gün üzerinde tedavi alırken ölen hastalarda çalışmaya alındı)

Buna göre KSTG’de 30 hastaya ait 35 atak, USTG’de 81 hastaya ait 112 atak yer aldı (Şekil-3.1).



Şekil 3.1. Çalışma İçeriği



### 3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamız sonucu elde edilen veriler Windows Excel 2015 programına kaydedildi. Verilerin istatistiksel analizleri için Windows XP tabanında çalışan SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) for Windows 22.0 paket programı kullanıldı. Olgulara ait tüm sonuçlar uygun şekilde ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) veya sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Hastaların verilerinin dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.  $P>0.05$  değerleri bulunan veriler parametrik ve bunun altındaki değerler ise nonparametrik dağılımlı değerler olarak kabul edildi. İki grup arasında gerçekleştirilen karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Student T test; normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Ki-kare (chi-square) testi, ve Fisher'in kesin testi kullanıldı. Analiz sonuçları P değeri, tahmini rölatif risk (Odds Ratio; OR) ve %95 güven aralığı (%95 GA) ile sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak alındı. Korelasyonun incelenmesinde değerler düzenli dağılım göstermediğinden Spearman's korelasyon testi uygulandı.

Çalışmamızda istatistiksel anlamlı olarak belirlediğimiz parametrelerin eğri altında kalan alanları (area under the curves (AUC)), eşik değeri (cut off), duyarlılığı, özgüllüğü, negatif prediktif değeri (NPD) ve pozitif prediktif değeri (PPD) hesaplamak için alıcı işletim karakteristik (Receiver operating characteristic (ROC)) analizi yapıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya kısa süreli tedavi alan 30 hastaya ait 35 atak ile uzun süreli tedavi alan 81 hastaya ait 112 atak dahil edildi.

KSTG'deki hastaların yaş ortalamaları  $61,7 \pm 17,0$  iken, USTG'deki hastaların yaş ortalaması  $61,0 \pm 19,5$  idi ( $p=0,808$ ). KSTG'de %63,3 (n=19) erkek, %37,7 (n=11) kadın hasta varken USTG'de %66,7 (n=54) erkek, %33,3 (n=27) kadın vardı ( $p=0,918$ ). Gruplar yaş ve cinsiyet, primer tanı ve hastalık öyküleri açısından benzerdi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hastaların Demografik Özellikleri ve Özgeçmişleri

Hastalara Ait Özellikler	KSTG (n=30)	USTG (n=81)	P Değeri
Yaş (yıl)	$61,7 \pm 17,0$	$61,0 \pm 19,5$	0,808
Cinsiyet			
Erkek	19 (%63,3)	54 (%66,7)	0,918
Kadın	11 (%37,7)	27 (%33,3)	
Primer Tanı			
Travma ve Cerrahi operasyon	7 (%23,3)	23 (%28,4)	0,629
Nörolojik Hastalıklar	10 (%33,3)	32 (%39,5)	
Solunum Yetmezliği	8 (%26,7)	13 (%16)	
Dahili Hastalıklar	5 (%16,7)	13 (%16)	
Akciğer Hastalık öyküsü	7 (%23,3)	29 (%35,8)	0,309
Kalp Hastalığı öyküsü	15 (%50)	28 (%34,6)	0,207
Hipertansiyon öyküsü	19 (%63,3)	41 (%50,7)	0,327
Diyabetes Mellitus öyküsü	7 (%23,3)	19 (%23,5)	1,000

Hastaların trakeal aspirasyonlarında sekresyon artışı olup olmaması ve sekresyonun niteliği karşılaştırıldığında gruplar arasında fark yoktu. Tanıdan 48 saat önce, tanıdan 24 saat önce ve tanı gününde ateş/hipotermisi olan hasta sayıları gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulundu. Vücut ısılarının ortalamaları arasında da gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu. Tanı anında steroid ve PPI kullanımı, hastanede ve YBÜ'de yatış günleri, tanı konulduğunda MV günü, invaziv kateter varlığı ve kateter günü açısından KSTG ile USTG arasında anlamlı fark bulunmadı. Tanı anında KSTG'nin GKS'si  $7,7 \pm 2,4$ ; USTG'nin GKS ise  $6,7 \pm 2,2$  olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel fark vardı ( $p=0,025$ ). Tanı

anında, posteroanterior akciğer grafi (PAAG) bulgularında VİP lehine bulgu saptanan hasta sayısı KSTG’de %65,7 (n=23), USTG’de %84,8 (n=95) oranında olup istatistiksel farklılık vardı (p=0,025; OR=0,34; %95 GA=0,13-0,89). Gruplar arasında, tanı konulduğundaki PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranlarında, lökosit sayılarında, ESH, CRP, PCT, kreatinin değerlerinde, CPIS ve GFR sonuçlarında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.2).

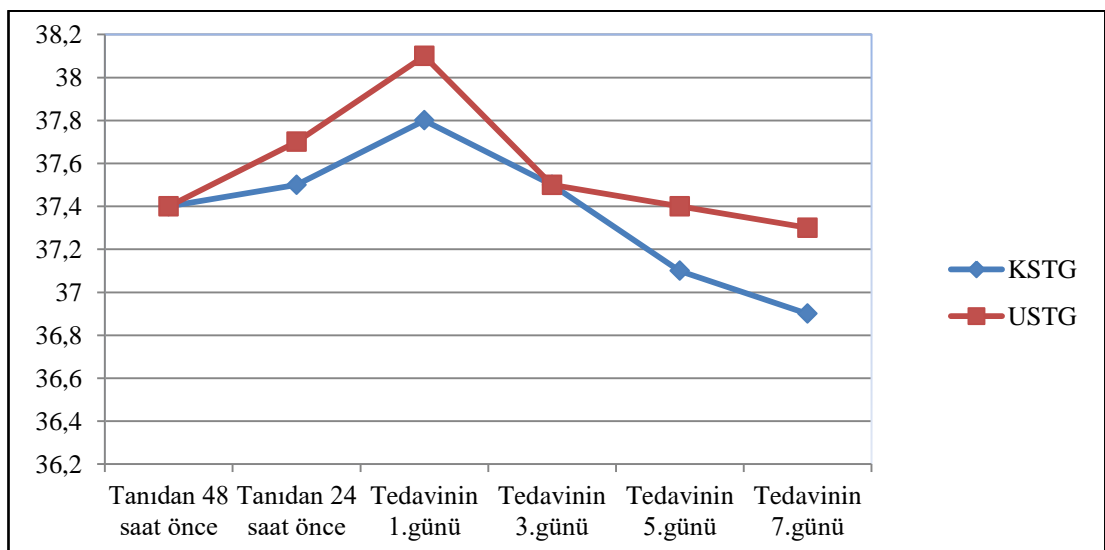
**Tablo 4.2.** Gruplara Göre Tanı Günündeki Klinik Özellikler ve Laboratuvar Değerleri

Tanı Anında Hastalara Ait Özellikler	KSTG (n=35)	USTG (n=112)	P Değeri
Sekresyon miktarında artış olması	28 (%80)	82 (%73,2)	0,559
Sekresyon materyali			
Hemorajik görünümde	0	7 (%6,2)	0,286
Normal görünümde	8 (%22,9)	28 (%25)	
Pürülan görünümde	27 (%77,1)	77 (%68,8)	
Tanıdan önceki 48.saat ateş veya hipotermisi olan atak sayısı	15 (%42,9)	66 (%58,9)	0,095
Tanıdan 48 saat önce vücut ısısı (°C)	37,4 ± 0,9	37,4 ± 1,1	0,531
Tanıdan 24 saat önce ateş veya hipotermisi olan atak sayısı	22 (%62,9)	79 (%70,5)	0,392
Tanıdan 24 saat önce vücut ısısı (°C)	37,5 ± 0,9	37,7 ± 1,2	0,248
Tanı günü ateş veya hipotermi varlığı	21 (%60)	87 (%77,7)	0,065
Tanı günü vücut ısısı (°C)	37,8 ± 1,2	38,1 ± 1,2	0,092
Tanı anında hastanedeki yatış günü	35,2 ± 65,4	40,9 ± 65,5	0,083
Tanı anında yoğun bakımdaki yatış günü	30,7 ± 63,4	36,2 ± 62,6	0,118
Tanı anında MV’ye bağlı gün sayısı	29,7 ± 51,4	27,3 ± 56,6	0,959
SVK bulunan hasta sayısı	19 (%54,3)	65 (%58)	0,696
SVK günü	7,3 ± 4,3	10,2 ± 9,5	0,570
Toraks kateteri bulunan atak sayısı	3 (%8,6)	10 (%8,9)	1,000
Üriner kateter bulunan atak sayısı	32 (%97)	106 (%94,6)	0,445
<b>Yeni ortaya çıkan veya progrese PAAG bulgusu varlığı</b>	<b>23 (%65,7)</b>	<b>95 (%84,8)</b>	<b>0,025</b>
<b>PAAG bulgusu alt grupları</b>			
<b>Yok</b>	<b>12 (%34,3)</b>	<b>17 (%15,2)</b>	<b>0,045</b>
<b>Difüz infiltrasyon</b>	<b>12 (%34,3)</b>	<b>52 (%46,4)</b>	
<b>Lober infiltrasyon</b>	<b>11 (%31,4)</b>	<b>43 (%38,4)</b>	
Tanı günü PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> (mmHg)	212,5±62,0	224,0±88,6	0,691
Tanı günü lökosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	12103±4175	13140±7251	0,865
Tanı günü ESH (mm/h)	56,3 ± 30,2	48,8 ± 32,9	0,213
Tanı günü CRP (mg/dL)	17,1 ± 10,3	18,0 ± 9,7	0,514
Tanı günü PCT (µg/L)	5,2 ± 12,9	5,7 ± 13,3	0,245
Tanı günü kreatinin (mg/dL)	1,30 ± 1,0	1,2 ± 1,1	0,294
Tanı günü GFR (mL/dk/1.73m <sup>2</sup> )	74,8 ± 40,7	75,3 ± 40,6	0,806
Tanı günü CPIS	7,7 ± 1,3	7,9 ± 1,5	0,517
GKS: Glasgow Koma Skoru, SVK: Santral venöz kateter, PPİ: Proton pompa inhibitörleri, MV: mekanik ventilatör, PAAG: Posteroanterior akciğer grafisi, PaO <sub>2</sub> : Arteriyel parsiyel oksijen basıncı, FiO <sub>2</sub> : Fraction of inspired oxygen, GFR: Glomerüller Filtrasyon Hızı, CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score, PCT: Prokalsitonin, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı			

Grupların vücut ısısı seyirleri karşılaştırıldığında; tanıdan 48 saat önce, 24 saat önce ve tanıda ateş/hipotermi bulunan hasta sayılarında farklılık yokken 3., 5. ve 7. günlerde USTG’de anormal vücut ısısı olan (ateş veya hipotermi) hasta sayısı anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p<0,05$ ). Ateş cevabı, KSTG’de  $3,2\pm1,6$  günde alınmışken USTG’de  $5,3\pm2,9$  günde alınmıştı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,004$ ). İstatistiksel veriler Tablo 4.3’te, günlere göre ortalama vücut ısısı seyri Şekil 4.1’de sunulmuştur.

**Tablo 4.3.** Grupların Günlere Göre Vücut Isısı Değerleri

Tedavi Günü Ve Vücut Isısı	KSTG (n=35)	USTG (n=112)	P	OR	%95 GA
Tanı anında ateş/hipotermi saptanan atak sayısı	21 ( %60)	87 (%77,7)	0,065		
Tanı anında vücut ısısı değerleri (°C)	$37,8 \pm 1,2$	$38,1 \pm 1,2$	0,097		
<b>3.gün ateş /hipotermi saptanan atak sayısı</b>	<b>9 (%25,7)</b>	<b>56 (%50)</b>	<b>0,020</b>	<b>0,35</b>	<b>0,14-0,86</b>
3.gün vücut ısısı değerleri (°C)	$37,5 \pm 0,8$	$37,5 \pm 1,1$	0,556		
<b>5.gün ateş /hipotermi saptanan atak sayısı</b>	<b>3 ( %8,6)</b>	<b>37 (%33)</b>	<b>0,004</b>	<b>0,19</b>	<b>0,04-0,71</b>
5.gün vücut ısısı değerleri (°C)	$37,1 \pm 0,7$	$37,4 \pm 1,0$	0,052		
<b>7.gün ateş / hipotermi saptanan atak sayısı</b>	<b>3 (%8,6)</b>	<b>35 (%31,3)</b>	<b>0,014</b>	<b>0,21</b>	<b>0,05-0,77</b>
7.gün vücut ısısı değerleri (°C)	$36,9 \pm 0,6$	$37,3 \pm 1,1$	0,060		
<b>Ateş cevabının alındığı gün</b>	<b><math>3,2 \pm 1,6</math></b>	<b><math>5,3 \pm 2,9</math></b>	<b>0,004</b>		



**Şekil 4.1.** Günlere Göre Vücut Isısı Değişimi

Hastaların birinci, üçüncü, beşinci, yedinci günlerdeki lökosit ve ESH değerlerinin ortalamalarında anlamlı farklılık bulunmadı. CRP, gruplar arasında tanı günü ve 3. gün benzer bulundu. Tedavi günü ilerledikçe CRP düşmekle beraber 5. ve 7. günlerde, gruplar arasında istatistiksel farklılık saptandı. Buna göre KSTG’de CRP değeri daha düşüktü. Tanı gününde PCT düzeyi 0,5 µg/L üzerinde olan atak sayısı, KSTG’de %48, USTG’de %66,1’di (p=0,042). Tanı günü gruplardaki PCT değerlerinin ortalamasında ise farklılık yoktu. Üçüncü gün PCT düzeyi 0,5 µg/L üzerinde olan atak sayıları ve ortalama değerler istatistiksel olarak benzerdi. Beşinci gün PCT düzeyi 0,5 µg/L üzerinde olan atak sayısı KSTG’de daha azdı (%41,9’a karşılık %67,6) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,010; OR=0,35; %95 GA=0,14-0,85). Beşinci gün PCT ortalamaları KSTG’e göre (2,0±3,6) USTG’de (6,5±12,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,009). Yedinci günde, PCT düzeyi 0,5 µg/L üzerinde olan atak sayısında ve PCT değerinde farklılık yoktu (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Grupların Tedavi Günlerine Göre Lökosit ve AFR Değerleri

Tedavi gününe göre AFR	KSTG (n=35)	USTG (n=112)	P Değeri	OR	%95 GA
Lökosit Sayısı 1. gün (/mm <sup>3</sup> )	12103 ± 4175	13140 ± 7251	0,865		
Lökosit Sayısı 3. gün (/mm <sup>3</sup> )	10652 ± 4342	11680 ± 6474	0,623		
Lökosit Sayısı 5. gün (/mm <sup>3</sup> )	11974 ± 7277	11334 ± 5559	0,739		
Lökosit Sayısı 7. gün (/mm <sup>3</sup> )	11220 ± 5336	11729 ± 7136	0,849		
ESH 1. gün (mm/h)	56,3 ± 30,2	48,8 ± 32,9	0,213		
ESH 3. gün (mm/h)	50,6 ± 28,9	50,7 ± 31,1	0,993		
ESH 5. gün (mm/h)	57,7 ± 33,2	48,1 ± 31,7	0,163		
ESH 7. gün (mm/h)	57,7 ± 30,2	45,2 ± 27,2	0,059		
CRP 1. gün (mg/dL)	17,1 ± 10,3	18,0 ± 9,7	0,514		
CRP 3. gün (mg/dL)	13,1 ± 8,1	16,9 ± 11,0	0,112		
<b>CRP 5. gün (mg/dL)</b>	<b>10,7 ± 8,5</b>	<b>14,2 ± 8,5</b>	<b>0,030</b>		
<b>CRP 7. gün (mg/dL)</b>	<b>9,5 ± 6,4</b>	<b>12,8 ± 8,3</b>	<b>0,029</b>		
PCT ortalama değer 1. gün	5,2 ± 12,9	5,7 ± 13,3	0,245		
<b>PCT düzeyi &gt;0,5 µg/L olan atak sayısı 1. gün</b>	<b>13 (%48) (n=27)</b>	<b>74 (%66,1) (n=104)</b>	<b>0,042</b>	<b>0,38</b>	<b>0,15-0,97</b>
PCT ortalama değer 3. gün	6,7 ± 13,6	8,4 ± 20,3	0,978		
PCT düzeyi >0,5 µg/L olan atak sayısı 3. Gün	17 (%70,8) (n=24)	71 (%76,3) (n=93)	0,770		
<b>PCT ortalama değer 5. gün</b>	<b>2,0 ± 3,6</b>	<b>6,5 ± 12,5</b>	<b>0,009</b>		
<b>PCT düzeyi &gt;0,5 µg/L olan atak sayısı 5. gün</b>	<b>13 (%41,9) (n=31)</b>	<b>71 (%67,6) (n=105)</b>	<b>0,010</b>	<b>0,35</b>	<b>0,14-0,85</b>
PCT ortalama değer 7. gün	1,6 ± 2,0	9,0 ± 21,8	0,128		
PCT düzeyi >0,5 µg/L olan atak sayısı 7. gün	12 (%52,2) (n=23)	51 (%65,4) (n=78)	0,366		

PCT: Prokalsitonin, OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı, CRP: C reaktif protein, AFR: Akut faz reaktanları, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Kreatin düzeyleri ve CKD-EPI formülüyle hesaplanan GFR sonuçları gruplar arasında benzerdi. Tedavi süresince GFR değeri <60 altına düşen hasta sayılarında, GFR değeri <30 altına düşen hasta sayılarında ve GFR değeri <15 altına düşen hasta sayılarında gruplar arasında farklılık yoktu (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Grupların Tedavi Günlerine Göre Böbrek Fonksiyon Değerleri

Tedavi günlerine göre Parametreler	KSTG (n=35)	USTG (n=112)	P Değeri
Kreatin 1.gün (mg/dL)	1,3 ± 1,0	1,2 ± 1,1	0,294
Kreatin 3.gün (mg/dL)	1,1 ± 0,8	1,2 ± 0,9	0,837
Kreatin 5.gün (mg/dL)	1,2 ± 0,9	1,2 ± 1,1	0,996
Kreatin 7.gün (mg/dL)	1,1 ± 0,7	1,2 ± 1,1	0,854
GFR 1.gün (mL/dk/1.73m <sup>2</sup> )	74,8 ± 40,7	75,3 ± 40,6	0,806
GFR 3.gün (mL/dk/1.73m <sup>2</sup> )	79,1 ± 40,9	72,1 ± 38,6	0,375
GFR 5.gün (mL/dk/1.73m <sup>2</sup> )	78,8 ± 41,8	72,4 ± 40,9	0,437
GFR 7.gün (mL/dk/1.73m <sup>2</sup> )	81,3 ± 42,7	71,9 ± 42,8	0,219
Tedavi süresince GFR<60 atak sayısı	15 (%42,9)	63 (%56,3)	0,233
Tedavi süresince GFR<30 atak sayısı	10 (%28,6)	37 (%33)	0,774
Tedavi süresince GFR<15 atak sayısı	3 (%8,6)	12 (%10,7)	0,963
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı (mL/dk/1.73m <sup>2</sup> ) FORMÜL: Glomerüler Filtrasyon Hızı = 186 x SerumKreat <sup>-1.154</sup> x Yaş <sup>-0.203</sup> x Cinsiyet x Irk			

Hastaların tanı anında hipoksi skoru olarak bilinen PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranları, KSTG'de 212,5±62,0 mmHg iken USTG'de 224,0±88,6 mmHg idi. KSTG'deki 11,5 puanlık düşük skor, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Üçüncü gün tedaviye bağlı olarak PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranları KSTG'de 287,5±63,2 mmHg, USTG'de 265,5±79,3 mmHg olarak saptandı (p=0,138). Tedavinin 5. ve 7. günlerinde hesaplanan PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranları ise KSTG'de belirgin olarak yüksekti (p<0,001). Hastaların tanı günü GKS değerlerinde gruplar arasında 1 puanlık fark (KSTG 7,7±2,4; USTG 6,7±2,2) vardı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,025). Tedavinin 3., 5. ve 7.günlerinde hesaplanan GKS değerlerinde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak artsa da 1.7 puanda kaldı (p<0,05). Gruplar arasında tanı günü hesaplanan CPIS değerlerinde farklılık yok iken, tedavideki iyileşmeye bağlı olarak KSTG'deki CPIS düşüşü 3.günden itibaren USTG'e göre anlamlı derecede daha fazlaydı. Gruplar

arasındaki CPIS farkı istatistiksel olarak en fazla 5.günde ortaya çıkmıştı (p=0,003) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Grupların Tedavi Günlerine Göre PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub>, GKS ve CPIS Değerleri

Tedavi Günü / Parametre	KSTG (n=35)	USTG (n=112)	P Değeri
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> 1.gün	212,5 ± 62,0	224,0 ± 88,6	0,691
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> 3.gün	287,5 ± 63,2	265,5 ± 79,3	0,138
<b>PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> 5.gün</b>	<b>335,6 ± 63,0</b>	<b>274,9 ± 95,4</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> 7.gün</b>	<b>349,7 ± 77,6</b>	<b>280,1 ± 99,5</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>GKS 1.gün</b>	<b>7,7 ± 2,4</b>	<b>6,7 ± 2,2</b>	<b>0,025</b>
<b>GKS 3.gün</b>	<b>8,2 ± 2,7</b>	<b>6,9 ± 2,1</b>	<b>0,010</b>
<b>GKS 5.gün</b>	<b>8,8 ± 3,2</b>	<b>7,2 ± 2,4</b>	<b>0,010</b>
<b>GKS 7.gün</b>	<b>8,9 ± 3,3</b>	<b>7,2 ± 2,7</b>	<b>0,012</b>
CPIS 1.gün	7,7 ± 1,3	7,9 ± 1,5	0,517
<b>CPIS 3.gün</b>	<b>4,9 ± 1,7</b>	<b>5,7 ± 1,9</b>	<b>0,036</b>
<b>CPIS 5.gün</b>	<b>3,8 ± 1,2</b>	<b>5,0 ± 2,1</b>	<b>0,003</b>
<b>CPIS 7.gün</b>	<b>3,4 ± 1,2</b>	<b>4,5 ± 2,1</b>	<b>0,005</b>

PaO<sub>2</sub>: Arteriyal parsiyel oksijen basıncı, FiO<sub>2</sub>: Fraction of inspired oxygen, CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score, GKS: Glasgow Koma Skoru

VİP tanısında etken kabul edilen solunum yolları kültür sonuçları değerlendirildiğinde, gruplardaki etken dağılımı benzerdi. KSTG’de %2,9 (n=1), USTG’de %8,9 (n=10) etken mikroorganizma saptanmadı. KSTG’de %20 (n=7), USTG’de %31,3 (n=35) oranında monomikrobiyal üreme varken, KSTG’de %77,1 (n=27), USTG’de %59,8 (n=67) oranında polimikrobiyal üreme vardı (p=0,154). Nonfermenter Gram negatif basil (NF-GNB) üreyen ataklar gruplar arasında benzerdi (p=0,852). NF-GNB ürememiş hastalardaki Gram negatif mikroorganizma üremeleri ile Gram pozitif mikroorganizma üreyen atak sayıları incelendiğinde de gruplar arasında farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.7). Mikroorganizmaların dağılımları Tablo 4.8’de sunulmuştur. Gruplar arasında üreyen patojenler arasında benzerlik varken *Klebsiella spp* üremesi KSTG’de %34,3 (n=12), USTG’de %14,3 (n=16) oranındaydı ve istatistiksel fark bulunmaktaydı (p=0,017; OR=3,13; %95 GA=1,19-8,21). *Klebsiella spp* üreyen atakların alt analizinde ise bu patojenin çoklu üremelerin bir parçası olduğu ve her iki gruptaki 28 atağın 21’inde NF-GNB ürediği

de görüldü. Sadece KSTG’de yer alan 2 atakta monomikrobiyal olarak *Klebsiella spp* üremesi vardı. *Klebsiella spp* üremesi olan diğer 5 atağın 3 tanesinde *S. aureus*, 2 tanesinde *E. coli* eşlik etmekteydi.

**Tablo 4.7.** Etken Mikroorganizma Grupları

Parametre	KSTG (n=35)	USTG (n=112)	P Değeri
VİP etkeni			
Yok	1 (%2,9)	10 (%8,9)	0,154
Monomikrobiyal	7 (%20)	35 (%31,3)	
Polimikrobiyal	27 (%77,1)	67 (%59,8)	
NF-GNB üreyen atak sayısı	26 (%74,3)	87 (%77,7)	0,852
NF-GNB olmadan Gram negatif mikroorganizma üremesi olan atak sayıları	8 (%22,9)	12 (%10,7)	0,121
Gram pozitif etkenlerin yer aldığı atak sayıları	8 (%22,9)	24 (%21,4)	0,601
NF-GNB: Nonfermenter Gram negatif basil			

**Tablo 4.8.** Etken Mikroorganizma Dağılımı

Mikroorganizma Adı	KSTG (n=35)	USTG (n=112)	P Değeri
<i>Acinetobacter baumannii</i>	18 (%51,4)	67 (%59,8)	0,495
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (%31,4)	36 (%32,1)	0,897
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (%20)	24 (%21,4)	0,954
<b><i>Klebsiella spp</i></b>	<b>12 (%34,3)</b>	<b>16 (%14,3)</b>	<b>0,017</b>
<i>Enterobacter spp.</i>	3 (%8,6)	10 (%8,9)	1,000
<i>Escherichia coli</i>	4 (%11,4)	8 (%7,1)	0,480
<i>Serratia marcescens</i>	1 (%2,9)	9 (%8)	0,452
<i>Proteus spp</i>	3 (%8,6)	5 (%4,5)	0,395
<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (%8,6)	5 (%4,5)	0,395
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (%8,6)	3 (%2,7)	0,146
Diğer	4 (%11,4)	6 (%5,4)	0,249

Hastalara başlanılan tedavi; ana rejim, Gram pozitif etkinli antibiyotik varlığı, kinolon veya aminoglikozit varlığı ve kolistin varlığı açısından incelenmiş olup ana tedavi rejimleri de dört gruba ayrılmıştı. I. grup; imipenem veya meropenem, II. grup; seftazidim veya sefoperazon-sulbaktam, III. grup piperasilin tazobaktam, IV. grup ise diğer tedavilerden (seftriakson, ampisilin sulbaktam, tigesiklin vs.)



oluşmaktaydı. Bu dört ana tedavi rejimi KSTG ve USTG arasında benzerdi ( $p=0,08$ ). Gruplar arasında, başlangıç tedavisinde Gram pozitif etkinlikli antibiyotik veya kinolon/aminoglikozit sınıfı ilaç bulunması açısından farklılık yokken; başlanılan rejimde kolistin varlığı KSTG’de anlamlı olarak daha azdı (%25,7’e karşı %47,3) ( $p=0,039$ ; OR=0,39; %95 GA=0,15-0,96) (Tablo 4.9).

Tedavi başlandıktan sonra ki klinik izlemde; KSTG’de %22,9 ( $n=8$ ), USTG’de %56,3 ( $n=63$ ) oranında tedavi modifikasyonu yapılmıştı. Gruplar arasında modifikasyon yapılan atak sayısında istatistiksel farklılık vardı ( $p<0,001$ ; OR=0,23; %95 GA=0,09-0,59). Modifikasyon yapılma günü KSTG’de ortalama  $2,3\pm 1,3$  ( $n=8$ ) iken, USTG’de  $5,7\pm 3,9$  gündü. Modifikasyon yapılan atak sayısında olduğu gibi modifikasyon gününde de USTG’de yükseklik vardı ( $p=0,007$ ). Ampirik başlanılan tedavinin uygunluğu değerlendirildiğinde KSTG’de %91,4 ( $n=34$ ) USTG’de %71,4 ( $n=80$ ) oranında uygundu. Buna göre KSTG’de uygun tedavi başlanmış olması 4,27 kat daha fazlaydı ( $p=0,021$ ; OR=4,27; %95 GA=1,14-18,85). Solunum yollarından alınan kültürlerde üremenin olduğu ve VIP etkeninin gösterildiği hastaların, üreyen patojenin başlanılan tedavi rejimine duyarlılıkları karşılaştırıldığında KSTG’de %91,2 ( $n=31$ ), USTG’de %71,6 ( $n=73$ ) oranında duyarlılık vardı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,035$ ; OR=4,11; %95 GA=1,08-18,31) (Tablo 4.9).

Tedavi modifikasyonu ile kolistin eklenmesi KSTG’de %2,9 ( $n=1$ ), USTG’de %15,2 ( $n=17$ ) olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,073$ ). Tedavi süresince kolistin alan atak sayısı KSTG’de %28,6 ( $n=10$ ) USTG’de %62,5 ( $n=70$ ) oranındaydı ( $p<0,001$ ; OR=0,24; %95GA=0,10-0,59). Buna göre hastaya kolistin tedavisi başlama ihtiyacı duyulması, USTG’de KSTG’e göre 4,17 kat daha fazla bulundu. Tedavi modifikasyonu sonrası Gram pozitif etkinlikli antibiyotik eklenen atak sayıları ile tedavi süresince Gram pozitif etkinlikli antibiyotik verilen atak sayılarında gruplar arasında farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). İnhaler kolistin tedavisi rejimlerine eklenmesi gruplar arasında benzerdi ( $p=0,074$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Tedavi Rejimleri

Parametre	KSTG (n=35)	USTG (n=112)	P Değeri	OR	%95 GA
Başlanılan ana tedavi					
Meropenem / İmipenem	4 (%11,4)	32 (%28,6)	0,080		
Seftazidim / Sefoperazon	7 (%20)	26 (%23,2)			
Piperasilin tazobaktam	16 (%45,7)	29 (%25,9)			
Diğer Antibiyoterapiler	8 (%22,9)	25 (%22,3)			
<b>Başlangıç rejiminde kolistin varlığı</b>	<b>9 (%25,7)</b>	<b>53 (%47,3)</b>	<b>0,039</b>	<b>0,39</b>	<b>0,15-0,96</b>
Başlangıç rejiminde Gram pozitif etkili ajan varlığı	7 (%20)	26 (%23,2)	0,868		
Başlangıç rejiminde aminoglikozit veya kinolon varlığı	4 (%11,4)	8 (%7,1)	0,480		
<b>Tedavi başlandıktan sonra, klinik izlemde modifikasyon yapılan atak sayısı</b>	<b>8 (%22,9)</b>	<b>63 (%56,3)</b>	<b>0,001</b>	<b>0,23</b>	<b>0,09-0,59</b>
<b>Modifikasyon günü</b>	<b>2,3 ± 1,3 (n=8)</b>	<b>5,7 ± 3,9 (n=63)</b>	<b>0,007</b>		
<b>Uygun ampirik tedavi</b>	<b>32 (%91,4) (n=35)</b>	<b>80 (%71,4) (n=112)</b>	<b>0,021</b>	<b>4,27</b>	<b>1,14-18,85</b>
<b>VİP etkeni tanımlanmış hastalardaki başlangıç tedavisinin, üreyen patojene uygunluğu</b>	<b>31 (%91,2) (n=34)</b>	<b>73 (%71,6) (n=102)</b>	<b>0,035</b>	<b>4,11</b>	<b>1,08-18,31</b>
Tedavi modifikasyonu ile kolistin eklenen atak sayısı	1 (%2,9)	17 (%15,2)	0,073		
<b>Tedavi süresince kolistin alan atak sayısı</b>	<b>10 (%28,6)</b>	<b>70 (%62,5)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,24</b>	<b>0,10-0,59</b>
Tedavi modifikasyonu sonrası Gram pozitif etkinlikli ajan eklenen atak sayısı	4 (%11,4)	17 (%15,2)	0,782		
Tedavi süresince Gram pozitif etkinlikli tedavi alan atak sayısı	10 (%28,6)	42 (%37,5)	0,446		
İnhaler kolistin eklenen atak sayısı	1 (%2,9)	16 (%14,3)	0,074		

VİP'e ikincil bakteriyemi KSTG'de %8,6 (n=3) iken USTG'de %33,9 (n=46) oranındaydı. USTG'de istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte bakteriyemi eşlik etmekteydi (p=0,003; OR=5,48; %95 GA=1,47-24,04). Tedavi sonrası hastanede kalış süresi ve YBÜ'de yatış süresi gruplar arasında benzerdi (p>0,05). VİP tedavisi tamamlandıktan sonra, ikinci bir VİP atağının gelişmesi KSTG'de %16,7 (n=5), USTG'de %38,3 (n=31) bulundu (p=0,043; OR=0,41; %95 GA=0,17-0,97). İki VİP atağı arasındaki süre KSTG'de 31,7±37,8 günken USTG'de 25,1±42,2 gündü (p=0,207). VİP'siz gün sayısı KSTG'de 17,6±10,3 gün iken USTG'de 12,1±10,7 gün olarak bulundu. KSTG'de VİP'siz gün sayısı istatistiksel olarak daha fazlaydı

( $p=0,004$ ). Tedavi ile solunum yolu kültürlerinde mikrobiyolojik eradikasyon sağlanan hasta sayılarında gruplar arasında fark yoktu ( $p=0,583$ ) (Tablo 4.10).

Tedavi süresi KSTG'de ortalama  $8,7\pm1,5$  gün iken USTG'de  $14,5\pm4,2$  gündü ( $p<0,001$ ). NF-GNB üreyen hastalardaki tedavi süresi KSTG'de  $8,8\pm1,4$  gün, USTG'de  $14,3\pm4,2$  gündü ( $p<0,001$ ). *S. aureus* üreyen hastalarda ortalama tedavi süresi KSTG'de  $8,4\pm1,5$  güne karşılık USTG'de  $14,1\pm4,8$  gündü ( $p<0,001$ ). Modifikasyon yapılmayan KSTG hastalarında ortalama tedavi süresi  $8,4\pm1,5$  gün ( $n=27$ ) iken modifikasyon yapılan hastalarda  $9,4\pm1,2$  gün ( $n=8$ ) idi. Modifikasyon yapılan KSTG hastalarındaki 1 günlük fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,095$ ). Modifikasyon yapılmayan USTG hastalarında ki tedavi süresi  $13,2\pm2,7$  gün ( $n=49$ ) iken, modifikasyon yapılan USTG hastalarındaki tedavi süresi  $15,7\pm5,1$  gündü. Aradaki 2,5 günlük uzama istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,002$ ). VİP tedavisi sonrası antibiyotiksiz kalma süreleri incelendiğinde KSTG  $15,9\pm22,7$  gün antibiyotiksiz kalmışken USTG  $8,2\pm10,6$  gün antibiyotiksiz izlenmişti. KSTG, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla antibiyotiksiz gün geçirmişti ( $p=0,004$ ) (Tablo 4.10).

Tedavi sonu ölüm oranlarında KSTG'de mortalite gerçekleşmemişken USTG'de %20,5 ( $n=23$ ) mortalite vardı ( $p=0,008$ ). Hastaların 28 günlük izleminde, KSTG'de %5,7 ( $n=2$ ), USTG'de %25,9 ( $n=29$ ) ölüm vardı ( $p=0,020$ ; OR=0,17; %95 GA=0,03-0,81). Hastaların yatışlarının sonundaki sağ kalımları karşılaştırıldığında KSTG'de %62,9 sağ kalım, USTG'de ise %35,7 sağ kalım vardı ( $p=0,008$ ). KSTG'nin hastanede yatış sonu sağ kalım oranı 3,05 kat daha fazlaydı (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10. Prognoz**

Parametreler	KSTG (n=35)	USTG (n=112)	P Değeri	OR	%95 GA
<b>VİP'e ikincil bakteriyemi</b>	<b>3 (%8,6)</b>	<b>38 (%33,9)</b>	<b>0,003</b>	<b>0,18</b>	<b>0,04-0,68</b>
Tedavi sonrası hastanede yatış süresi	51,0 ± 52,9	59,6 ± 87,7	0,749		
Tedavi sonrası yoğun bakımda yatış süresi	47,3 ± 51,5	56,3 ± 85,2	0,550		
Tekrarlayan VİP atağı gelişmesi	5 (%16,7) (n=30)	31 (%38,3) (n=81)	0,167		
VİP tedavi bitimi ile tekrarlayan VİP atağının gelişimi arasındaki gün sayısı	31,7 ± 37,8	25,1 ± 42,2	0,207		
<b>VİP'siz gün sayısı</b>	<b>17,6 ± 10,3</b>	<b>12,1 ± 10,7</b>	<b>0,004</b>		
Mikrobiyolojik eradikasyon	7 (%38,9) (n=18)	21 (%28,8) (n=73)	0,583		
<b>Tedavi süresi</b>	<b>8,7 ± 1,5</b>	<b>14,5 ± 4,2</b>	<b>&lt;0,001</b>		
<b>NF-GNB üreyen hastalardaki tedavi süresi</b>	<b>8,8 ± 1,4 (n=26)</b>	<b>14,3 ± 4,2 (n=87)</b>	<b>&lt;0,001</b>		
<b>S. aureus üreyen hastalardaki tedavi süresi</b>	<b>8,4 ± 1,5 (n=7)</b>	<b>14,1 ± 4,8 (n=24)</b>	<b>0,001</b>		
<b>Tedavi sonrası antibiyotiksiz gün sayısı</b>	<b>15,9 ± 22,7</b>	<b>8,2 ± 10,6</b>	<b>0,004</b>		
<b>Tedavi sonu mortalite</b>	-	<b>23 (%20,5)</b>	<b>0,008</b>		
<b>28.gün mortalite</b>	<b>2 (%5,7)</b>	<b>29 (%25,9)</b>	<b>0,020</b>	<b>0,17</b>	<b>0,03-0,81</b>
<b>Hospitalizasyon sonu mortalite</b>	<b>13 (%37,1)</b>	<b>72 (%64,3)</b>	<b>0,008</b>	<b>0,33</b>	<b>0,14-0,77</b>
<b>Hospitalizasyon sonu sağ kalım</b>	<b>22 (%62,9)</b>	<b>40 (%35,7)</b>	<b>0,008</b>	<b>3,05</b>	<b>1,30-7,22</b>

NF-GNB: Nonfermenter Gram negatif basil, OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı

Çalışmamızda istatistiksel veriler toplandıktan sonra, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı bulunan parametreler kısa süreli tedavi kriterlerini belirlemek için analiz edildi. Kriterler için kullanılacak parametrelerin ROC analizi ile belirlenen eşik değeri (cut off), eğri altında kalan alanı (AUC), güven aralığı (GA), duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) Tablo 4.11'de sunulmuştur. Tanı anında PAAG'de infiltrasyon olmaması kısa süreli tedavi vermek için %34,3 duyarlılığa, %84,8 özgüllüğe sahipti (AUC=0,596; PPD=41,4; NPD=80,5). Ateş cevabının alındığı gün olarak eşik değer ≤5 gün belirlendiğinde tedavi süresinin kısa olması için %91,4 duyarlılık, %33 özgüllük vardı (AUC=0,622; PPD=29,9; NPD=92,5). CRP'nin 5.gün <15 mg/dL olmasının kısa süreli tedavi için %80 duyarlılığı, %46,4 özgüllüğü (AUC=0,632; PPD=32,2; NPD=87,9) varken 7.gün CRP'nin ≤12,7 mg/dL olması %79,3 duyarlılığa %46,9 özgüllüğe sahipti

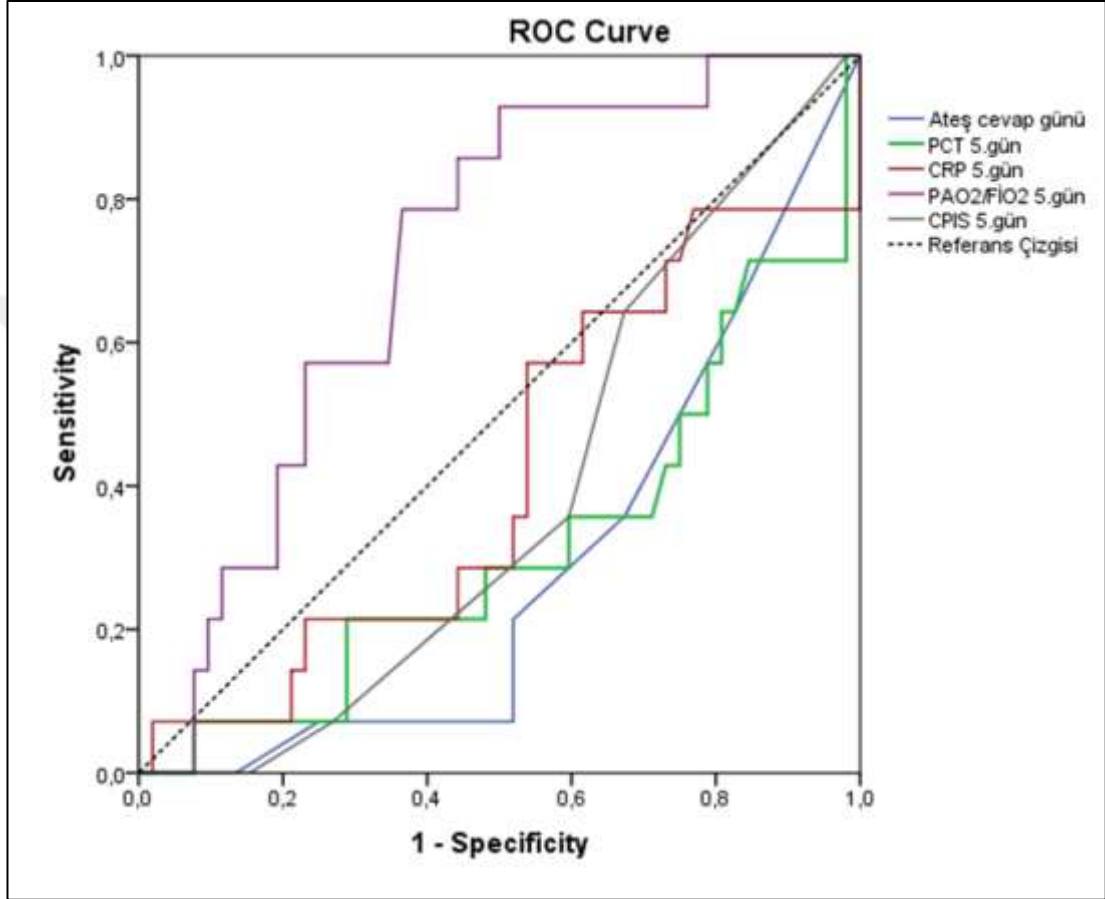
(AUC=0,615; PPD=30,7; NPD=88,5). PCT değerinin 5.gün  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/L}$  olması, kısa tedavi için %58,1 duyarlılığa, %67,6 özgüllüğe sahipti (AUC=0,628; PPD=34,6; NPD=84,5).  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$  mmHg olması kısa süreli tedavi için beşinci gün; %85,7 duyarlılığa %64,3 özgüllüğe (AUC=0,750; PPD=42,9; NPD=93,5), yedinci gün içinse %80 duyarlılığa, %63,4 özgüllüğe sahipti (AUC=0,700; PPD=40,6; NPD=%91). GKS'nin 5.gün  $> 8$  olması %54,3 duyarlılık, %71,4 özgüllüğe sahipken (AUC=0,644; PPD=37,3; NPD=83,3) CPIS'in 3.gün  $\leq 5$  olması %68,6 duyarlılığa, %50,9 özgüllüğe (AUC=0,616; PPD=30,4; NPD=83,8); 5.gün ise %74,3 duyarlılığa; %59,8 özgüllüğe sahipti (AUC=0,671; PPD=36,6; NPD=88,2). Tedavi süresince kolistin almamış olmak kısa süreli tedavi için %71,4 duyarlı, %62,5 özgüldü (AUC=0,670; PPD=37,3; NPD=87,5). Antibiyotiksiz kalma gününün 4'ten fazla olmasının ise %82,9 duyarlılığı, %45 özgüllüğü vardı (AUC=0,665; PPD=37,2; NPD=87,0).

**Tablo 4.11.** Çalışmada ROC Analiz ile Belirlenen Eşik Değeri, AUC, %95 GA, Duyarlılık, Özgüllük, PPD ve NPD Sonuçları

Parametre	Eşik Değer	AUC	%95 GA	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
PAAG'de infiltrasyon	0	0,596	0,512-0,676	34,3	84,8	41,4	80,5
Ateş cevabının alındığı gün	$\leq 5$	0,622	0,539-0,701	91,4	33,0	29,9	92,5
CRP (5.gün) (mg/dL)	$< 15$	0,632	0,548-0,710	80	46,4	32,2	87,9
CRP (7.gün) (mg/dL)	$\leq 12,7$	0,615	0,524-0,700	79,3	46,9	30,7	88,5
PCT (5.gün) ( $\mu\text{g/L}$ )	$\leq 0,5$	0,628	0,541-0,710	58,1	67,6	34,6	84,5
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (5.gün)	$> 300$	0,750	0,672-0,818	85,7	64,3	42,9	93,5
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (7.gün)	$> 300$	0,700	0,619-0,773	80,0	63,4	40,6	91,0
GKS (5.gün)	$> 8$	0,644	0,561-0,721	54,3	71,4	37,3	83,3
CPIS (3.gün)	$\leq 5$	0,616	0,532-0,695	68,6	50,9	30,4	83,8
CPIS (5.gün)	$\leq 4$	0,671	0,588-0,746	74,3	59,8	36,6	88,2
Tedavi süresince kolistin almış olmak	0	0,670	0,587-0,745	71,4	62,5	37,3	87,5
Antibiyotiksiz kalma günü	$> 4$	0,665	0,574-0,747	82,9	45,0	37,2	87,0

AUC: Eğri altında kalan alan, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, GA: Güven aralığı, PAAG: Posteroanterior akciğer grafisi, PCT: Prokalsitonin, CRP: C reaktif protein,  $\text{PaO}_2$ : Arteriyel parsiyel oksijen basıncı,  $\text{FiO}_2$ : Fraction of inspired oxygen, CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score. GKS: Glasgow Koma Skoru

ROC analizi grafiğinde, eğri altında kalan alanı en büyük olan 5.gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı idi. Yine ateş cevap gününün düşüklüğü, 5.gün PCT, CRP ve CPIS değerlerinin düşüklüğü de eğri altında kalan alanlarının büyüklükleri ile dikkat çekici idi (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2.** Anlamlı Bulunan Parametrelerin ROC Analizi Grafiği

Yapılan analizler sonucu oluşturduğumuz kriterler Tablo 4.12'de sunulmuştur. Belirlenen 7 kriterin eşik değeri, AUC, %95 GA, duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD sonuçları Tablo 4.13'de verilmiştir. Buna göre kriterlerimiz (K) arasında kısa süreli tedavi vermek için en duyarlı olanlar K1 ve K7 olurken, en spesifik olan kriterler de K2 ve K4 olmuştur. Belirlenen 7 kriterin kısa süreli tedavi için negatif prediktif değerleri %93,5 ile %84,5 arasında değişmektedir.

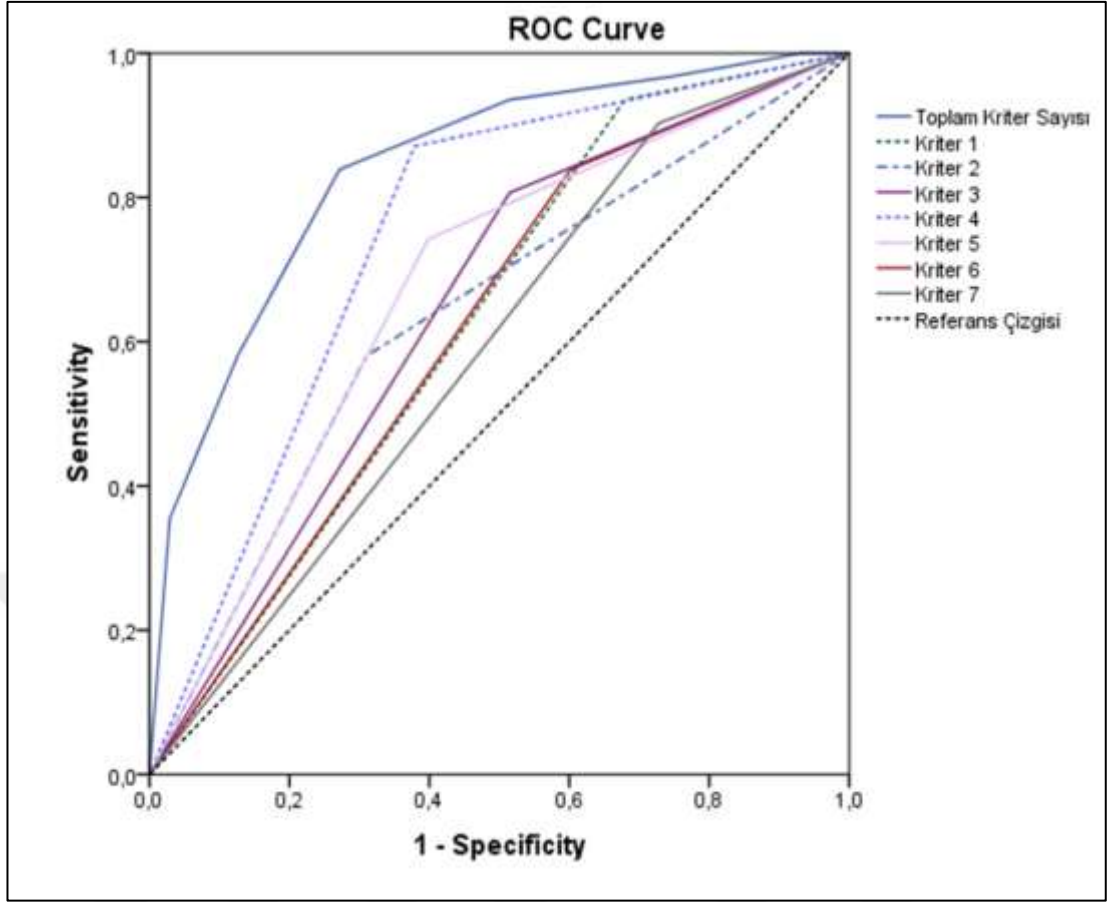
**Tablo 4.12.** Çalışmada Eşik Değer, AUC, %95 GA, Duyarlılık, Özgüllük, PPD ve NPD Sonuçlarının Değerlendirilmesinden Sonra Belirlenen “Kısa Süreli Tedavi Kriterleri”

Kriter 1 (K1)	5. gün hastanın ateş veya hipotermisinin olmaması
Kriter 2 (K2)	5. gün PCT $\leq$ 0,5 $\mu$ g/L olması
Kriter 3 (K3)	5.gün CRP $<$ 15 mg/dL olması
Kriter 4 (K4)	5. gün PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $>$ 300 mmHg olması
Kriter 5 (K5)	5. gün CPIS $\leq$ 4 olması
Kriter 6 (K6)	Bakteriyemi olmaması
Kriter 7 (K7)	Uygun ampirik tedavi başlanmış olması
K: Kriter, PCT: Prokalsitonin, CRP: C reaktif protein, PaO <sub>2</sub> : Arteriyal parsiyel oksijen basıncı, FiO <sub>2</sub> : Fraction of inspired oxygen, CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score	

**Tablo 4.13.** Belirlenen “Kısa Süreli Tedavi Kriterleri”nin eşik değer, AUC, %95 GA, duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD sonuçları

Parametre	Eşik Değer	AUC	%95 GA	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
K1	1	0,622	0,539-0,701	91,4	33,0	29,9	92,5
K2	1	0,628	0,541-0,710	58,1	67,6	34,6	84,5
K3	1	0,632	0,548-0,710	80	46,4	32,2	87,9
K4	1	0,750	0,672-0,818	85,7	64,3	42,9	93,5
K5	1	0,671	0,588-0,746	74,3	59,8	36,6	88,2
K6	1	0,627	0,543-0,705	91,4	33,9	30,2	92,7
K7	1	0,600	0,516-0,680	91,4	28,6	28,6	91,4
AUC: Eğri altında kalan alan, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, GA: Güven aralığı. K: Kriter, PCT: Prokalsitonin, CRP: C reaktif protein, PaO <sub>2</sub> : Arteriyal parsiyel oksijen basıncı, FiO <sub>2</sub> : Fraction of inspired oxygen, CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score							

Belirlenen kriterlerin ROC analiz grafiğinde kriterlerin tümünün eğri altında kalan alanlarının büyüklükleri dikkat çekmekteydi (Şekil 4.3). Eğri altında kalan alanı en büyük olan kriter 5. gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $>$ 300 mmHg olmasıydı.



**Şekil 4.3.** Kriterlerin ROC Analizi Grafiği

Çalışmamızdaki kriterlerin korelasyon analizinde K1 ile K4, K5, K6 arasında korelasyon saptandı. K1 için en güçlü korelasyon K5 ileydi. K2 ise K3, K5 ve K6 ile güçlü korelasyon göstermekteydi. K4, K6 ile güçlü korelasyon göstermekteydi. Analiz Tablo 4.14'te sunulmuştur.



**Tablo 4.14.** Kriterlerin Korelasyon Analizi

		K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7
K1	r	1,000						
	p	.						
	n	147						
K2	r	,095	1,000					
	p	,272	.					
	n	136	136					
K3	r	,076	,247**	1,000				
	p	,362	,004	.				
	n	145	134	145				
K4	r	,185*	,144	,141	1,000			
	p	,025	,094	,091	.			
	n	147	136	145	147			
K5	r	,316**	,307**	,141	,441**	1,000		
	p	,000	,000	,091	,000	.		
	n	147	136	145	147	147		
K6	r	,164*	,254**	,030	,180*	,161	1,000	
	p	,046	,003	,724	,029	,051	.	
	n	147	136	145	147	147	147	
K7	r	-,091	-,099	,080	,085	,093	-,105	1,000
	p	,275	,253	,340	,304	,263	,204	.
	n	147	136	145	147	147	147	147
Kriter sayısı ≥4	r	,394**	,505**	,327**	,459**	,609**	,500**	,153
	p	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,064
	n	147	136	145	147	147	147	147
Kriter sayısı ≥5	r	,368**	,382**	,437**	,652**	,612**	,384**	,157
	p	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,057
	n	147	136	145	147	147	147	147

Çalışmaya aldığımız KSTG ve USTG'deki atakların belirlediğimiz kriterlere uygunluk istatistikleri Tablo 4.15'te sunulmuştur. Buna göre 7 kriterin tamamında gruplar arasında farklılık var iken, en anlamlı fark K4 olarak belirlenen  $PaO_2/FiO_2 > 300$  mmHg olmasındaydı (%85,7'e karşılık %35,7  $p < 0,001$ ; OR=10,8; %95 GA=3,61-34,62). Kriterlerin OR değerleri 10,8 ile 2,89 arasındaydı. En düşük OR değeri 5.gün PCT  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/L}$  olması olup bu kriterle KSTG %58,1 oranında, USTG ise %32,4 uymaktaydı ( $p=0,010$ ; OR=2,89; %95 GA=1,18-7,14).

**Tablo 4.15. KSTG ve USTG'lerin Belirlediğimiz Kriterlere Uyumu**

5. Gün Parametreleri	KSTG	USTG	P	OR	%95 GA
Ateş yokluğu	32 (%91,4) (n=35)	75 (%67) (n=112)	0,004	5,26	1,41-23,12
PCT $\leq$ 0,5 $\mu$ g/L	18 (%58,1) (n=31)	34 (%32,4) (n=105)	0,010	2,89	1,18-7,14
CRP <15 mg/dL	28 (%80) (n=35)	59 (%53,6) (n=110)	0,010	3,46	1,30-9,55
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >300 mmHg	30 (%85,7) (n=35)	40 (%35,7) (n=112)	<0,001	10,8	3,61-34,62
CPIS $\leq$ 4	26 (%74,3) (n=35)	45 (%40,2) (n=112)	0,001	4,30	1,72-10,99
Bakteriyemi yokluğu	32 (%91,4) (n=35)	74 (%66,1) (n=112)	0,003	5,48	1,47-24,04
Uygun ampirik tedavi	32 (%91,4) (n=35)	80 (%71,4) (112)	0,021	4,27	1,14-18,85

Bütün kriterler her bir hasta için ayrı ayrı değerlendirildikten sonra yapılan analizde ise kısa süreli tedavi kriterleri için eşik değer 4 kriter ve üzeri saptandı. Bu sonuç üzerine belirlenmiş olan kriterler çeşitli gruplara ayrılarak istatistiksel analizler yapıldı. Bu gruplar; en az 5 kriter pozitifliği, en az 4 kriter pozitifliği, her bir kriterin ayrı ayrı olarak bulunma koşuluyla en az 4 kriter pozitifliği, K4 dahil olmak koşuluyla en az 3 kriter pozitifliği olarak oluşturuldu. Yapılan ROC analizde (Tablo 4.16); VİP tanısı konulan bir hastanın 5. gününde yapılan değerlendirmede, 7 kriterden 4 kriterinin ve üzerinin sağlanması durumunda duyarlılık %91,4 özgüllük ise %50,9 (AUC=0,712; PPD=36,8; NPD=95,0) bulunurken, 7 kriterden 5 kriterin sağlanmasında ise kısa süreli tedavi için duyarlılık %82,9, özgüllük %74,1 idi (AUC=0,839; PPD=50,0; NPD=93,3). Tek başına OR değerinin en yüksek olduğu 5. gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> >300 mmHg olması kriteri olmak koşuluyla 3 kriter varlığında duyarlılık %85,7 özgüllük %65,2 olarak saptandı (AUC=0,754; PPD=65,2; NPD=43,5).

Belirlenen kriter gruplarının istatistiksel analizinde (Tablo 4.17), K4 dahil olmak şartıyla 4 kriter varlığı 18,0 OR değeri ile en göze çarpan parametreydi (p<0,001). K4 dahil olmak şartıyla 3 kriter varlığında 11,2 OR değeri ile dikkat çekici idi (p<0,001).

**Tablo 4.16.** Gruplandırılmış Kriterlerin ROC Analizi Sonuçları

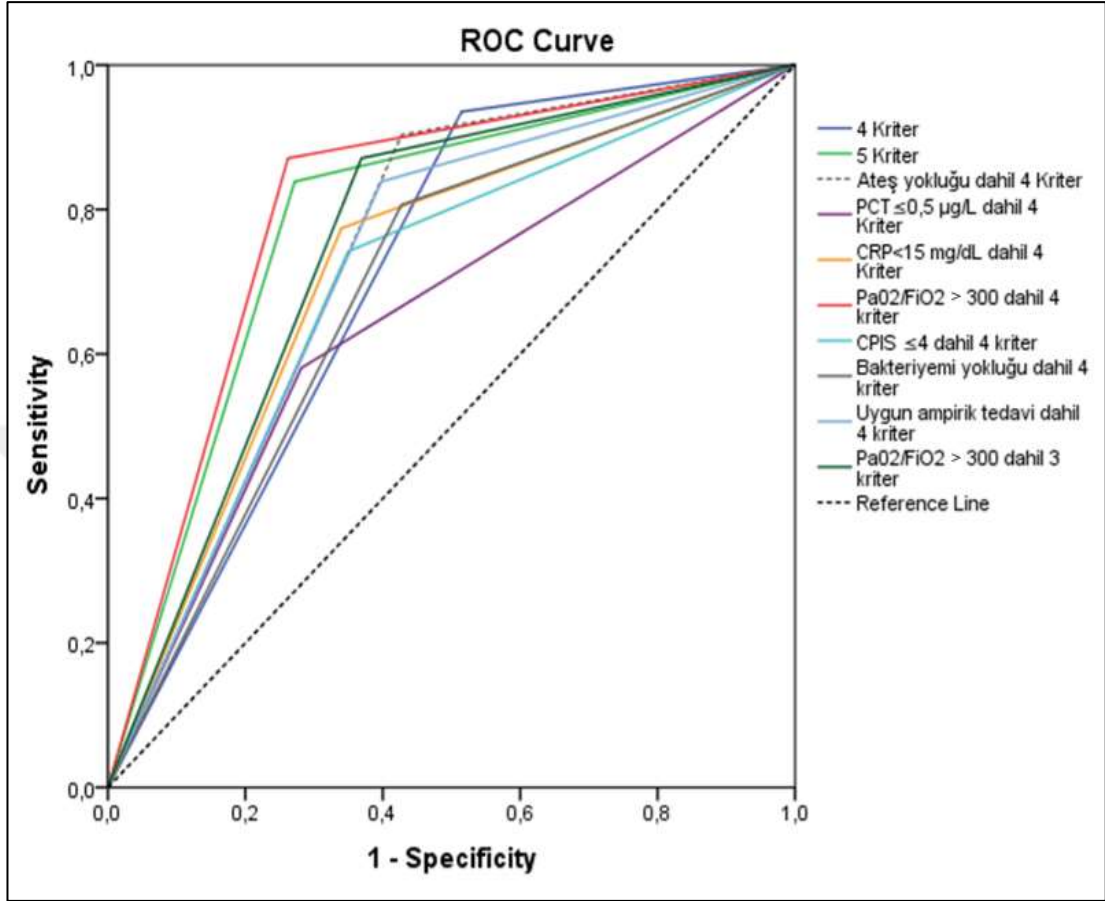
Parametre	AUC	%95 GA	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
Kriter $\geq 5$ pozitiflik	0,839	0,766-0,892	82,9	74,1	50,0	93,3
Kriter $\geq 4$ pozitiflik	0,712	0,631-0,783	91,4	50,9	36,8	95,0
5. gün ateş yokluğu kriteri dahil 4 kriter ve üzeri pozitiflik	0,723	0,643-0,794	85,7	58,9	39,5	93,0
5. gün PCT $\leq 0,5$ $\mu\text{g/L}$ olması kriteri dahil 4 kriter ve üzeri pozitiflik	0,647	0,561-0,727	58,1	71,4	37,5	85,2
5. gün CRP $<15$ mg/dL olması kriteri dahil 4 kriter ve üzeri pozitiflik	0,722	0,642-0,793	77,1	67,3	42,9	90,3
5. gün PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $>300$ mmHg kriteri dahil 4 kriter ve üzeri pozitiflik	0,804	0,730-0,864	85,7	75,0	51,7	94,4
5. gün CPIS $\leq 4$ olması kriteri dahil 4 kriter ve üzeri pozitiflik	0,702	0,621-0,774	74,3	66,1	40,6	89,2
Bakteriyemi yokluğu kriteri dahil 4 kriter ve üzeri pozitiflik	0,695	0,613-0,768	80,0	58,9	37,8	90,4
Uygun ampirik tedavi başlanmış olması kriteri dahil 4 kriter ve üzeri pozitiflik	0,727	0,647-0,797	82,9	62,5	40,8	92,1
5. gün PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $>300$ mmHg kriteri dahil 3 kriter ve üzeri pozitiflik	0,754	0,677-0,822	85,7	65,2	43,5	93,6

**Tablo 4.17.** Gruplandırılmış Kriterlerin KSTG ve USTG'ye Göre İstatistiksel Analizi

Kriterler	KSTG (n=35)	USTG (n=112)	P Değeri	OR	%95 GA
Kriter sayısı $\geq 5$ kriter	29 (%82,9)	29 (%25,9)	$< 0,001$	13,8	4,83-41,66
Kriter sayısı $\geq 4$ kriter	32 (%91,4)	55 (%49,1)	$< 0,001$	11,1	2,99-48,21
K1 dahil $\geq 4$ kriter	30 (%85,7)	46 (%41,1)	$< 0,001$	8,6	2,89-27,46
K2 dahil $\geq 4$ kriter	18 (%51,4)	30 (%26,8)	0,005	3,5	1,40-8,63
K3 dahil $\geq 4$ kriter	27 (%77,1)	36 (%32,1)	$< 0,001$	6,9	2,67-18,57
<b>K4 dahil <math>\geq 4</math> kriter</b>	<b>30 (85,7)</b>	<b>28 (%25)</b>	<b><math>&lt; 0,001</math></b>	<b>18,0</b>	<b>5,89-58,94</b>
K5 dahil $\geq 4$ kriter	26 (%74,3)	38 (%33,9)	$< 0,001$	5,6	2,24-14,49
K6 dahil $\geq 4$ kriter	28 (%80)	46 (%41,1)	$< 0,001$	5,7	2,15-15,87
K7 dahil $\geq 4$ kriter	29 (%82,9)	42 (%37,5)	$< 0,001$	8,1	2,87-23,73
K4 dahil $\geq 3$ kriter	30(%85,7)	39 (%34,8)	$< 0,001$	11,2	3,75-36,04

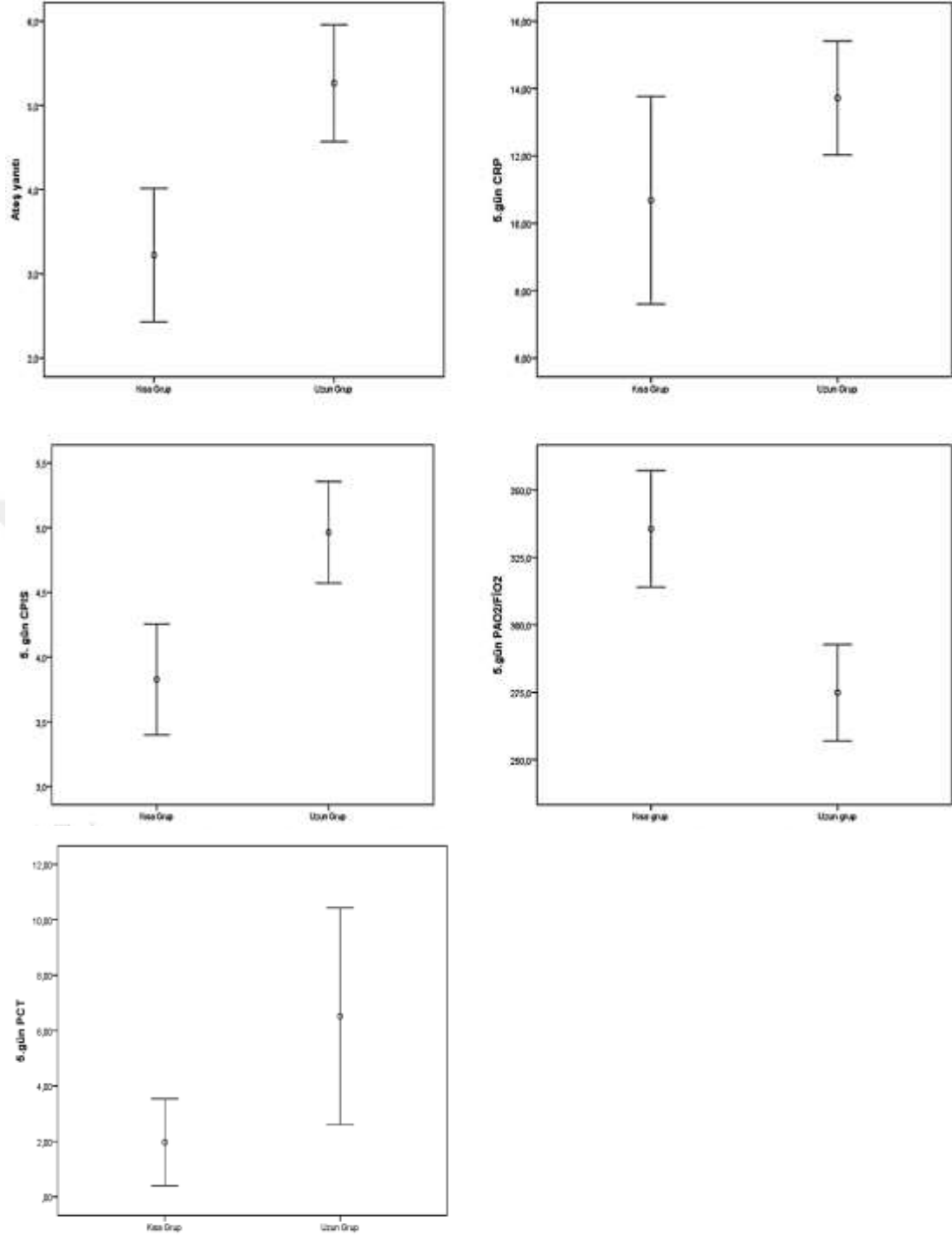
KSTG: Kısa Süreli Tedavi Grubu, USTG: Uzun Süreli Tedavi Grubu, K: Kriter, OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı

Belirlenen kriter gruplarının ROC analiz grafinde (Şekil 4.4); K4 dahil olmak şartıyla 4 kriter varlığı en büyük eğri altında kalan alana sahiptir (AUC=0,804).



Şekil 4.4. Gruplandırılmış Kriterlerin ROC Analiz Grafiği

Sayılabilir rakamlardan oluşan 5 kriterin gruplar arasındaki farklarını daha iyi görmek için Error bar grafikleri çizildi (Şekil-4.5). 5.gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranında her iki grup arasındaki fark çok dikkat çekici idi.



Şekil 4.5. Gruplardaki Sayılabilir Değerleri Olan Kriterlerin Error Bar Grafikleri

## 5. TARTIŞMA

VİP için rehberlerde 7-14 günlük tedaviler önerilmektedir. Ancak hastalar çoğunlukla 14 gün veya daha fazla antibiyotik tedavi almaktadır. Antibiyotik tedavi süresinin uzunluğu; direnç oranlarını arttırmakta, ilaç toksisitesine ve ilaç-ilaç etkileşimlerine zemin oluşturmakta, maliyeti yükseltmekte, bazı durumlarda yatış süresini uzatarak hospitalizasyona bağlı komplikasyonlara zemin hazırlayabilmektedir (1, 4, 200). Uzun tedavi süresinin bu dezavantajları ile birlikte tedavi süresinin hangi parametreler ve kriterler ile kısaltılabileceği konusu açık değildir.

Birçok çalışma, derleme ve kılavuzda VİP hastalarının çoğunda 7-8 günlük tedavinin yeterli olabileceği belirtilmektedir (164, 201-203). Ancak bu çalışmaların hiçbirinde tedavi kesme göstergesi olabilecek kriterler oluşturulmamıştır. Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmalarında tedavinin erken kesimi ile ilgili kriterler araştırılmış olup, çalışmaya alınan olgu sayısının düşüklüğü nedeniyle daha fazla olguyla yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (200). Çalışmamızda kısa süreli tedavi verilen 35 atak, uzun süreli tedavi verilen 112 atak olmak üzere toplam 147 VİP atağı incelenmiştir. Literatürde, VİP’de kısa tedavi verilen çalışmalara bakıldığında hasta sayısının 49-401 hasta arasında değiştiği görülmüştür. VİP tedavi süreleri ile ilgili çalışmalarda Chastre ve arkadaşları 401 hasta, Capellier ve arkadaşları 225, Kollef ve arkadaşları 274, Fekih Hassen ve arkadaşları 30, Singh ve arkadaşları 81, Wongsurakiat ve arkadaşları 50, Yılmaz ve arkadaşları 49 hasta değerlendirmişlerdir. (201, 203-208).

Çalışmamızda, kısa süreli tedavi vermede kullanılacak 7 kriter belirlenmiş olup kriterlerin OR değerleri 10,8 ile 2,89 arasındaydı. OR değerleri; 5. gün ateş olmaması için 5,26; 5.gün PCT $\leq$ 0,5  $\mu$ g/L olması için 2,89; 5.gün CRP $<$ 15 mg/dL olması için 3,46; 5.gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $>$ 300 mmHg olması için 10,8; 5.gün CPIS $\leq$ 4 olması için 4,30; bakteriyemi olmaması için 5,48; uygun empirik tedavi başlanmış olması için 4,27 idi.

Çalışmamızda kısa süreli tedavi kriteri olarak en etkili parametre “5.gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $>$ 300 mmHg” olmasıydı. Bu parametrenin varlığı 10,8 kat kısa süreli tedaviyi desteklemekte idi. On kattan fazla saptanmış olan bu fark, Japon Solunum

Derneği'nin VİP'deki prognoz ile en yakın ilişkide olan ve en önemli parametrenin PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> olduğu görüşü ile uyumluydu (209). Çalışmamızda tedavi ile PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranlarındaki iyileşme 3.günden itibaren görülmeye başlasa da gruplar arasındaki istatistiksel fark 5.gün ortaya çıkmıştı. Benzer sonuçlar literatürde de vardır. Dennesen ve arkadaşları; tedavi başlangıcında 197,3 mmHg olan PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranını; tedavinin 6. günü 285,0 mmHg olarak bildirmişlerdir (210). Luna ve arkadaşları ise mortalite ile sonuçlanmayan VİP hastalarında başlangıçta 243±12 mmHg PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının dramatik bir şekilde iyileştiğini, 3.gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 265±14 mmHg olduğunu, ölen hastalarda ise 3.gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> değerinin 216±14 mmHg olduğunu (p<0,001), aradaki farkın 5. gün daha da arttığını bildirmişlerdir (178). Luyt ve arkadaşları da 7. günde PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının klinik sonucu olumlu ve olumsuz olan gruplar arasında farklılık gösteren iki klinik faktörden biriyken -diğeri PCT- sıcaklık, radyolojik skorlama ve lökositin benzer olduğunu bildirmiştir (211). Karakuzu ve arkadaşları VİP tanısı sırasındaki düşük PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının mortalite ile ilişkili olduğunu, Gadani ve arkadaşları da PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranındaki düşüşün VİP tanısı için erken bir bulgu olduğunu bildirmişlerdir (212, 213). Çalışmamızda; tanı gününde ve 3.gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranları benzerken; özellikle tedavinin 5.gününde hesaplanan PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranları ise KSTG'de belirgin olarak yüksekti (p<0,001). Beşinci gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının 300 mmHg'nin üzerinde olması kısa süreli tedavi açısından %85,7 duyarlı; %64,3 özgüldü (AUC=0,730; PPD=42,9; NPD=93,5). Bu sonuçlar, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının tedavi kesme kriterleri arasında güçlü bir gösterge olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda 5.gün PCT≤0,5 µg/L olması kısa süreli tedaviyi 2,89 kat desteklemekte olup %58,1 duyarlılığa, %67,6 özgüllüğe sahipti (AUC=0,628; PPD=34,6; NPD=84,5). PCT'nin son yıllarda pek çok enfeksiyon hastalığında olduğu gibi VİP'de de tedavi kesme kriteri olarak kullanılabilmesi bildirilmektedir (208, 214, 215). Beye ve arkadaşları 157 VİP hastasında yaptıkları çalışmada PCT düzeyi 0,5 µg/L'in altına düştüğünde veya pik yaptığı değerden %80 azalma olduğunda tedavinin kesilebileceğini belirtmişlerdir. 76 hastanın bu protokole uygun olarak daha kısa tedavi aldığını ve tedavi süresini 1,5 gün kısalttığını bildirmişlerdir (214). Stolz ve arkadaşları da 101 hastada tedavi kesmede PCT kullanımının antibiyoterapi süresini kısalttığı sonucuna varmıştır (215). Luyt ve arkadaşları ise

PCT, CRP ve klinik parametreleri 1., 3. ve 7. günlerde değerlendirerek yaptıkları çalışmada 3. günde, PCT seviyesinin 1.5 ng/ml üzerinde olmasının ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>'nin 210 mmHg'den daha düşük olmasının negatif bir sonuçla güçlü ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada; 7. günde, 0.5 ng/ml'lik PCT eşik değerinin ve iyileşmiş PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının, radyolojik bulgular ve SOFA skorları gibi klinik faktörlerle birlikte kullanıldığında yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (211). Dianti'nin yaptığı bir derlemede de biyobelirteçler arasında, PCT'nin tedavi yanıtını ölçmek için daha uygun olduğu ve antibiyoterapiyi sonlandırmada mortalite, MV'de kalış günü ve YBÜ'de yatış süresini değiştirmeden antibiyotiksiz kalma süresini arttırdığı ifade edilmiştir (216). Çalışmamızda tanı gününde PCT değerlerinin ortalamalarında gruplar arasında farklılık saptanmazken, beşinci gün PCT ortalamaları KSTG'de 2,0±3,6; USTG'de 6,5±12,5 olup, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı (p=0,009). Amerika ve Avrupa VİP rehberlerinde, VİP için antibiyotik başlama kararı almada PCT kullanılmaması, tedavi kesmede de klinik veriler ile birlikte kullanılması önerilmektedir (1, 20, 95). Tedavinin kesilmesinde PCT kullanımı için TKP'de olduğu gibi tutarlı sonuçlar veren çalışmalar az sayıda olduğu için zayıf öneri olarak yer almaktadır. Bu durum bize, PCT'nin tek başına tedavi kesmede yetersiz olacağını ancak bir skora sistemi içerisinde kullanılabilmesini düşündürmektedir.

Çalışmamızda 5. gün ateş yokluğu kısa süreli tedavi için anlamlı bir kriter olarak bulundu. Tanıdan 48 saat önce, 24 saat önce ve tanı anında gruplar arasında ateş/hipotermi varlığı açısından fark yok iken tedavinin 3. günü USTG'deki ateşli/hipotermik hasta sayısı 4 kat, tedavinin 5. günü 5,26 kat daha fazlaydı. Gadani ve arkadaşları tanı öncesi vücut ısısının değerlendirilmesinde VİP tanısı konulan hastalar ile VİP tanısı konulmamış hastalar arasında fark bulamamışken Luna ve arkadaşları hastaların ateş değerlerinde 3.gün azalma, 5.gün ise normalleşme bildirmiştir (178, 212). Dennesen ve arkadaşları ise ateş düzeyindeki azalmanın 3.gün başladığını, ateşsizliğin ise 6.gün gerçekleştiğini bildirmişlerdir (210). Çalışmamızda 5.gün ateş olmaması kısa süreli tedavi için %94,4 duyarlılığa, %47,1 özgüllüğe sahipti (AUC=0,720; PPD=%32,1; NPD=97,0). Bu durum 5.gün ateş olmamasının tedaviyi erken sonlandırmak için kullanılacak bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.



Beşinci gün CPIS'in en az 4 olması kısa süreli tedavi kriterlerimizden biriydi. Çalışmamızda gruplar arasında tanı günü hesaplanan CPIS değerlerinde farklılık yok iken, tedavideki iyileşme ile birlikte 3. günden itibaren KSTG'deki düşüş anlamlı derecede daha fazlaydı. Gruplar arasındaki CPIS farkı istatistiksel olarak en fazla 5.gündeydi ( $p=0,003$ ). Sonuçlarımız literatür ile uyumlu idi. Luna ve arkadaşlarının çalışmasında tanı günü  $6,3\pm 0,2$  olan CPIS, ölmeyen VİP hastalarında 3.gün  $5,4\pm 0,3$ ; 5.gün  $4,8\pm 0,3$  olarak hesaplanmıştır (178). Bu rapora göre, hayatta kalan hastalarda ampirik tedavinin başlamasından sonraki üçüncü günde CPIS'te bir düşüş görülmüş, ölen hastalarda ise skorda bir azalma görülmemiştir (178). Beye ve arkadaşlarının çalışmasında tanı günü CPIS  $5,3\pm 1,9$  hesaplanmışken, üçüncü gün  $7,2\pm 2,2$ ; tedavi süresinin sonunda ise (ortalama 8,8 gün)  $3,7\pm 2,2$  olarak bildirilmiştir (214). Wongsurakiat ve Tulatamakit'in çalışmasında, NF-GNB'nin etken olduğu VİP hastalarında tanı anında kısa süreli tedavi verilen grupta CPIS  $7,4\pm 0,9$  geleneksel grupta  $7,15\pm 0,38$ ; sekizinci gün ise  $3,6\pm 0,7$ 'e karşılık  $3,7\pm 0,8$  olarak bildirilmiştir (208). Çalışmanın sonucunda antibiyotiği kısa sürede kesmede CPIS ve PCT'nin güvenli ve etkili olduğu sonucuna varmışlardır (208). Türk Toraks Derneği rehberinde VİP tedavi takibinde CPIS'in 6 ve daha aşağısında olmasının tedavi sonlandırmada yol gösterici olabileceğini belirtilmiştir (20). Çalışmamızda da gruplar arasında en anlamlı farkın olduğu ikinci kriterimiz; 5. gün CPIS'in 4 ve altında olması idi. Bu kriter; kısa süreli tedavi için %74,3 duyarlılığa, %59,8 özgüllüğe sahipti ( $AUC=0,671$ ;  $PPD=36,6$ ;  $NPD=88,2$ ). Bu parametrenin varlığı 4,3 kat kısa süreli tedaviyi desteklemekte idi. Dolayısı ile rehberlerde önerildiği gibi CPIS'in tek başına değil de bir skorlama sisteminin parçası olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Beşinci gün CRP değerinin 15 mg/dL'den az olması bir diğer kriterdi. CRP gruplar arasında tanı günü ve 3.gün benzer olup, 5.gün KSTG'de daha düşüktü. Póvoa ve arkadaşlarının VİP hastalarında yaptığı CRP kinetiğini inceleme çalışmasında; antibiyotik tedavisinin ilk günü ile 7. günü arasındaki CRP seviyelerinin sağ kalanlarda anlamlı derecede azaldığını (0,62 kat), ancak ölen hastalarda ise neredeyse değişmediğini (0,98 kat) tespit etmişlerdir. Çalışmada 4. gün ile 1.gün CRP oranı 0.6'dan büyük ise çözülmeyen enfeksiyon olduğu sonucuna varılmıştır (217). Bu sonuç, klinik cevapla CRP arasında önemli bir ilişki olduğunu

göstermiştir. Oliveira ve arkadaşları çoğunlukla pulmoner kökenli sepsis/septik şok hastalarında tedavi kesmede PCT ile CRP'yi karşılaştırmışlardır. Çalışmada 94 hasta iki grupta randomize edilmiş ve CRP'nin antibiyotik kullanımını azaltmada PCT kadar faydalı olduğu sonucuna varılmıştır (218). Seligman ve arkadaşları da VİP hastalarında tedavi başlangıcında ve 4.gün PCT ve CRP seviyelerinden birinde azalma olmasının sağ kalımı öngörmede yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (179). Salluh ve arkadaşlarının derlemesinde de; tek ölçüm yüksek CRP'nin VİP tanısında yararlı olmadığı, ancak CRP seyrinin izlenmesinin VİP'in erken teşhisinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde çok faydalı olduğu belirtilmiştir (219). Türk Toraks Derneği kılavuzunda CRP'nin seri ölçümlerinin prognoz ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlı olabileceği belirtilmiştir (20). Çalışmamızda 5.gün CRP değerinin 15 mg/dL'den az olması KSTG'de 3,46 kat daha fazla olup, kısa süreli tedavi için %80 duyarlılığa, %46,4 özgüllüğe sahipti (AUC=0,632; PPD=32,2; NPD=87,9). Dolayısı ile CRP'nin tedavi cevabını değerlendirme parametrelerinden biri olabileceği ve bir skorlama sistemi içinde yer almasının yarar sağlayacağı düşünülmüştür.

Kısa süreli tedavi kriterlerinden biri de VİP'e sekonder bakteriyemi olmamasıydı. Çalışmamızda VİP'e ikincil bakteriyemi, KSTG'de %8,6 (n=3) iken USTG'de %33,9 (n=38) oranındaydı. Açık bir şekilde USTG'de 5,48 kat bakteriyemi eşlik etmekteydi. Literatürde, bakteriyemik seyreden VİP hastalarında mortalitenin daha yüksek olduğuna dair pekçok çalışma bulunmaktadır (1, 95, 220-222). VİP hastalarında bakteriyemi oranını Agbaht ve arkadaşları %17,6, Magret ve arkadaşları %14,6 bildirmiş olup, bu hastalarda daha fazla mortalitenin geliştiğini bildirmişlerdir (220). Magret ve arkadaşları, bakteriyeminin eşlik ettiği nozokomiyal pnömoninin MV'de uzun süre kalan ve etyolojisinde *A.baumannii* ile *S.aureus*'un yer aldığı hastalarda daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir (222). Rehberlerde %20 oranında verilen VİP'deki bakteremi oranının bizim çalışmamızda yüksek çıkmış olması NF-GNB ve *S.aureus* kaynaklı VİP sayımızın yüksek olması ile ilişkili olabilir. Sonuç olarak VİP'e ikincil bakteriyemi olmamasının yüksek eğri altında kalan alan (AUC), %91,4 duyarlılık, %92,7 NPD ve 5,48 OR değeri ile kısa süreli tedavi için iyi bir kriter olabileceği düşünülmüştür.

Yedinci ve son kriter olarak uygun başlanılan ampirik tedavinin kısa süreli tedavi için önemli bir parametre olduğu belirlendi. Hastanelerde yatan hastalarda gelişen enfeksiyonlarda başlanılan ampirik antibiyotiklerin seçimi, bu antibiyotiklerin mortalite ve morbiditeyi etkilemesi, sağlık maliyetlerini arttırması ve tedavi seçeneklerinde önemli bir düşüşe neden olan bakteri direncini ortaya çıkarması gibi nedenlerle çok önemlidir (223). Günümüzdeki antimikrobiyal direnç oranları göz önüne alındığında, ampirik tedavi seçilirken yerel bakteriyel direnç verileri temelinde enfeksiyon bölgesinde etkili kombine antibiyotikler seçilmek zorundadır. Bununla birlikte, yerel antimikrobiyal direnç verileri, örneklerin alınmasından önce antibiyotik uygulama öyküsü, enfeksiyonun kökenini belirleme zorluğu, uygun olmayan örneklerden mikroorganizmaların sürveyans verilerine eklenmesi veya enfeksiyon kriterlerine sahip olmayan hastalardan suşların dahil edilmesi ve çift izolatların kullanılması gibi birçok sorun nedeniyle güvenilir olabilir. Hastanede yatan hastaların yatağında gerçek zamanlı olarak gerçekleştirilen bireysel duyarlılık raporlarının önceden klinik olarak doğrulanması bu önyargıları en aza indirebilir (223). Uygun başlanılmayan ampirik tedavi hastanın klinik bulgularının kötüleşmesine ve tedavi değişikliği sonrası da klinik bulguların daha geç düzelmesine neden olacaktır (224). Bu da uzamış tedavi süresine, uzamış hospitalizasyon süresine, artmış morbidite, mortalite ve maliyete neden olacaktır. Gözlemsel çalışmaları inceleyen bir meta-analizde, uygun olmayan ampirik tedavinin, ölüm oranlarını 3,1 kat arttırdığı saptanmıştır (67). Cheng ve arkadaşları 111 ESBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* kaynaklı bakteremik pnömonili hastalarda uygun ampirik tedavinin mortaliteyi yaklaşık 5 kat azalttığını belirtmişlerdir (225). Tedaviyi geciktirmek ve etken patojenlere karşı uygun olmayan rejim seçmek VIP'li hastalarda daha yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir (67, 68, 117, 118). Çalışmamızda uygun ampirik antimikrobiyal tedavi başlanması kısa tedavi alan hastalarda 4,27 kat daha fazla idi. Modifikasyon yapılma günü KSTG'de ortalama  $2,3 \pm 1,3$  iken USTG'de  $5,7 \pm 3,9$  gündü. Modifikasyon yapılan atak sayısında olduğu gibi modifikasyon gününde de USTG'de yükseklik vardı. Çalışmamızda, ampirik tedavinin 3.günden sonra modifiye edilmesi hastaların klinik bulgularının düzelmesini geciktirmesi sonucu olarak da tedavi süresini belirgin olarak uzatmaktaydı. Uygun ampirik tedavi başlanmış olması kısa süreli tedavi için yüksek

eğri altında kalan alan (AUC), 4,27 OR, %91,4 duyarlılık ve %91,4 NPD'ye sahipti. Dolayısı ile gerek literatür bilgileri gerekse çalışmamız sonuçları irdelendiğinde uygun başlanılan ampirik antimikrobiyal tedavinin kısa süreli tedavi kriterlerinin bir parçası olarak kullanımının uygun olacağı düşünölmüştür.

Belirlemiş olduğumuz kriterler arasında en duyarlı olanlar 5.gün ateş olmaması ve uygun başlanmış olan ampirik tedavi olurken, en özgül kriterler de  $PCT \leq 0,5 \mu\text{g/L}$  ve  $CPIS \leq 4$  olmasıydı. Belirlenen 7 kriterin kısa süreli tedavi için NPD %93,5 ile %84,5 arasında değişmekteydi.

KSTG'de ve USTG'de; 5 kriter ve daha fazlasına uygun olan atak sayısı %82,9'a karşı %25,9 bulundu. Buna göre 5 kriter ve fazlasına uygun olan hastalarda tedavinin kısa süreli olması 13,8 kat daha fazlaydı. En az 4 kritere uyum KSTG'de %91,4; USTG'de %49,1 oranında olup, KSTG'de 4 kriter ve üzerine uyan atak sayısı 11,1 kat daha fazlaydı. Kriterlerden biri K4 olması şartıyla 4 kriter varlığında kısa süreli tedavi 18 kat daha fazla olup, duyarlılığı %85,7'e düşse de özgülük %75'e yükselmekteydi. Kriterlerden biri K4 olması şartıyla kriter sayısı dörtten üçe düşüröldüğünde ise kısa süreli tedavi 11,2 kat daha fazla olup, duyarlılık %85,7 özgülük %65,2 olarak saptandı. OR değerinin belirgin bir şekilde yüksek olduğu K4 kriteri ile üç kriter varlığında gruplar arasında farklılık varken bunun dışındaki kriterlerden üçünün bir arada olması kısa süreli tedavi için yeterli duyarlılık, özgülük ve güven aralığına sahip değildi. Sonuçta; çalışmamızda kısa süreli tedavi kriterleri için eşik değer olarak 4 kriter ve üzerini belirledik. VİP tanısı konulan bir hastanın 5.gününde yapılan değerlendirilmesinde, 7 kriterden 4 kriter ve üzerinin sağlanması durumunda eğri altında kalan alanın oldukça yükseldiği ( $AUC=0,712$ ), duyarlılığın %91,4 özgülüğün %50,9; NPD'nin %95,0 olduğu bulundu.

Tanı anında sekresyon artışının olup olmaması, invaziv kateter varlığı ve günü (santral venöz kateter, foley idrar sondası, toraks tüpü), klinik parametreler, lökosit sayısı, CRP düzeyi, ESH,  $PaO_2/FiO_2$  oranı, PCT değerı, kreatinin düzeyi, CPIS ve GFR sonuçlarında anlamlı farklılık yoktu. Bu veriler tanı anındaki klinik ve laboratuvar değerlendirmenin tedavi süresini öngörmeye yetersiz olacağını düşöndürmüştür. Literatürde de tanı anındaki klinik veriler ile tedavi süresini öngörme konusunda yapılmış yeterli çalışma yoktur (1, 20, 31, 95, 136). Çalışmalar tedavi süresince tedavi kesme ve mortaliteyi öngörmeye yoğunlaşmıştır.

Çalışmamızda hastaların 3., 5. ve 7. günlerdeki lökosit ve ESH değerlerinin ortalamalarında anlamlı farklılık bulunamadı. Luna ve arkadaşları da çalışmalarında lökosit sayısı ile prognoz arasında fark olmadığını bildirmişlerdir (178). Bu bulgular lökosit sayısı ve ESH'nin tedavi süresini ön görmede iyi bir belirteç olmadıklarını düşündürmüştür.

VİP tanısında etken kabul edilen solunum yolları kültür sonuçları değerlendirildiğinde, gruptaki etken dağılımı benzerdi. Hastanemiz YBÜ'deki hakim flora sebebiyle etken mikroorganizmalar çoğunlukla polimikrobiyal ve NF-GNB ağırlıklıydı. KSTG'de %74,3 USTG'de %77,7 NF-GNB üremesi vardı. Wongsurakiat ve Tulatamakit'in çalışmasında da benzer oranlar belirtilmiş olup, tedavi süresi kısa tutulan hastalarda NF-GNB oranı %79,2 iken, geleneksel grupta %65,4 olarak bildirilmiştir (208).

Çalışmamızda KSTG'de tedavi süresi  $8,7 \pm 1,5$  iken USTG'de  $14,5 \pm 4,2$  gündü. Wongsurakiat ve Tulatamakit'in çalışmasında da tedavi süresi kısa tutulan grup  $8,7 \pm 1,5$  gün, geleneksel grupta ise  $13,3 \pm 2,5$  gün olarak bildirilmiştir (208).

NF-GNB ile gelişen VİP'de tedavi süresinin uzun tutulması önerilmektedir (1, 201, 204). Chastre ve arkadaşları NF-GNB etkenli VİP tedavisinin 15 gün yerine 8 gün verilmesinin relapsı arttırdığını bildirirse de literatürde aksini belirten çalışmalar da yer almaktadır (201). Örneğin Hedrick ve arkadaşları 127 uzun tedaviye (>9 gün) karşı 27 kısa tedavi (3-8 gün) alan hasta kolunda relaps açısından fark olmadığını; Pugh ve arkadaşları 75 hastanın retrospektif analizinde benzer şekilde 5 günden daha az ve uzun tedavi alan hasta grupları arasında relaps açısından fark olmadığını bildirmiştir (164, 226). Çalışmamızda etken mikroorganizma ne olursa olsun tedaviye erken klinik cevap alınan hastalarda antibiyotiğin kesilmesinin mümkün olduğu sonucuna varılmıştır.

Literatürde VİP'te re-enfeksiyon oranı %17-41 arasında değişmektedir (164, 214). Çalışmamızda VİP tedavisi tamamlandıktan sonra, ikinci bir VİP atağının gelişmesi KSTG'de %16,7 USTG'de %38,3 ( $p=0,043$ ;  $OR=0,41$ ) bulundu. Tedavi ile solunum yolu kültürlerinde mikrobiyolojik eradikasyon sağlanan hasta sayılarında gruplar arasında istatistiksel fark yoktu. Dolayısı ile çalışmamızda tedavi süresinin uzatmanın mikrobiyolojik eradikasyonu arttırmadığı sonucuna varılmış oldu. USTG'de re-enfeksiyon gelişiminin daha fazla olmasının bu gruptaki hastaların

istatistiksel anlamlı olmasa da daha uzun süre hastanede yatmaları, hipoksi skorlarının KSTG'deki hastalar kadar düzelmemiş olması, GKS puanlarının daha düşük olması gibi nedenlere bağlı olabilir.

YBÜ'ne yatırılmış bir hastada, sonucu primer olarak belirleyen faktörler; hastanın yaşı, yatış nedeni olan hastalığın tipi ve ciddiyeti, kronik hastalıkları ve bu hastalıkların etkilediği organ sistemlerinin fonksiyonlarıyla belirlenecek fizyolojik rezervi ve hastaların uygulanan tedaviye olan yanıtıdır. Bu durum bazı skorlama sistemleri kullanılarak belirlenebilmektedir. Bu skorlama sistemleri APACHE II skoru (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi; acute physiology and chronic health evaluation II), SAPS II (Basitleştirilmiş Akut Fizyolojik Skor II; Simplified Acute Physiology Score), SOFA (sıralı organ yetmezliği değerlendirme skoru; sequential organ failure assessment score) ve GKS'dir (227). Çalışmamız retrospektif olarak yapıldığı için bu skorlama sistemlerinden sadece GKS kullanılmıştır. Çoğunlukla kafa travmalı hastalar olmak üzere nörolojik ve metabolik problemleri olan hastaların nörolojik değerlendirilmesinde kullanılan GKS hastanemiz YBÜ'lerinde her hastaya günlük olarak bakılmakta ve hasta dosyasına işlenmektedir. Diğer skorlama sistemleri sadece bir kısım hastada yapılmış ve çalışma verilerini değerlendirdiğimiz günlerde hesaplanmamış olduğu için çalışmaya alınamamıştır. GKS'de çoğunlukla nörolojik hasarın derecesi ile ilgili bir skorlama sistemi olmasına rağmen çalışmamızda hastalarımızın ciddiyet durumunu yansıtması amacı ile kullanılmıştır. Çalışmamızın her iki grubunda VİP tanısı anında ortalama GKS değerinin 8'in altında olduğu, iki grup arasında yaklaşık 1 puanlık fark bulunduğu ve her iki gruptaki hastalarımızın ciddi hastalıklarının olduğunu göstermektedir. Her iki grup arasındaki yaklaşık 1 puanlık fark tedavinin ilerleyen günlerinde de korunduğu görülmüştür. Bu nedenle GKS değerinin tedavi süresini belirlemede etkin bir faktör olmadığı sonucuna varılmıştır.

Aarts ve arkadaşlarının yaptığı 29 farklı rejimi içeren 41 tedavi çalışmasının meta-analizi, hiçbir rejim ile ölüm oranlarında fark olmadığını belirtmiştir (162). Rehberlerde de; mevcut ajanların çoğu arasında klinik etkinlikte çok az fark olduğu, asıl farkın yerel verilerin göz önüne alınarak uygun spektrumda ve erken dönemde tedavi başlanması ile oluştuğu belirtilmektedir (1, 31, 95, 162). Çalışmamızda, başlanılan ana tedavi rejimleri gruplar arasında benzerdi. Gram pozitif etkinlikli

antibiyotik verilmesinde veya daha sonra modifikasyon sırasında eklenmesinde de gruplar arasında farklılık saptanmadı. Ancak başlangıçtaki ana tedavi rejimine ek olarak kolistin bulunması KSTG’de daha azdı. Tedavi süresince kolistin alan atak sayısı KSTG’de %28,6 (n=10) USTG’de %62,5 (n=70) oranındaydı. Buna göre hastaya kolistin tedavisi başlama ihtiyacı duyulması, USTG’de KSTG’e göre 4,17 kat daha fazla bulundu. Bunun sebebi; kolistin verilen hastalara uzun süreli tedavi vermek düşüncesindeki hekim alışkanlığı ve NF-GNB’li hastalarda tedaviyi uzatma şeklindeki rehber önerileri olabilir.

Aerosol haline getirilmiş kolistin, polimiksin veya aminoglikozitler, enfekte dokudaki antibiyotik konsantrasyonunu artırarak özellikle yüksek MİK değerine sahip *A.baumannii* veya *P. aeruginosa* gibi Gram negatif patojenlerin etken olduğu VİP ve HKP’lerde intravenöz (iv) tedavi ile kombine kullanılabilir (1, 147-149, 228, 229). Altı gözlemsel ve altı randomize çalışmanın meta-analizinde, iv antibiyotiklere aerosol haline getirilmiş antibiyotiklerin eklenmesi, gözlemsel çalışmalarda daha yüksek klinik kür oranları ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu ilişkinin randomize çalışmalarda olmadığı bildirilmiştir (149). İnhaler antibiyotik alan ve almayan hastalar arasında mikrobiyolojik kür oranları, MV süresi veya mortalite açısından fark bulunmamıştır (149). Advers olay verilerini içeren ikinci bir meta-analizde, inhaler antibiyotik alan dört randomize çalışmada hastaların %9’unda kardiyopulmoner komplikasyonlar gelişmiştir (147). Bunlar arasında ventilatör devresindeki ekspiratuvar filtresinin tıkanmasına bağlı olarak kötüleşen hipoksemi ve kardiyak arrest de rapor edilmiştir. Yedi gözlemsel çalışmayı ve bir randomize çalışmayı içeren başka bir meta-analiz, özellikle İV kolistine inhaler kolistin eklenmesinin potansiyel etkisini analiz etmiştir (150). Araştırmacılar inhaler kolistin ile daha iyi klinik sonuçlar ve mikrobiyolojik eradikasyon oranları olduğunu; nefrotoksisite ve mortalite açısından ise grupların benzer olduğunu bildirmişlerdir (150). Çalışmamızda ise inhaler kolistin tedavilerine eklenmesi gruplar arasında benzer olup tedavi süresi ile doğrudan bir ilişki yoktu.

Alveolar infiltrasyon ve hava bronkogramları, VİP için otopsi serilerinde histolojik olarak kanıtlanmış en duyarlı radyografik işaretler olmasına karşın özgül değildir. Duyarlılık sırasıyla %83 ve %88, özgüllük %58 ve %26’dır (56). Radyolojide tek taraflı infiltrasyon olması iki taraflı infiltrasyon varlığından

(sırasıyla %80 ve %47 özgüllük) daha özgül olmakla beraber vakalarda görülme sıklığı sadece %21'dir (56). Genel olarak, radyolojik infiltrasyon ile pozitif kantitatif bronkoalveolar lavaj (BAL) veya otopsi bulguları arasında korelasyon yoktur (57, 58). Akciğer grafilerinin yorumları VİP için önemli tanı kriterleri olsa da; düzelme, klinik semptomlarla karşılaştırıldığında yavaş görünmektedir. Özellikle altta yatan pek çok ek hastalığı olan veya ileri yaştaki hastalarda akciğer grafisini değerlendirmek ve pnömoninin düzelme bulgularını takip etmek çok daha güçtür. Bu sebeple Japon Solunum Derneği'nin önerilerinde, akciğer grafisi ile ilgili bulguların pnömoninin erken evresindeki tedavinin etkisini değerlendirmede uygun olmadığı yer almaktadır (209). Çalışmamızda tanı anında, PAAG'de VİP lehine bulgu saptanan hasta sayısı USTG 2,92 kat daha fazlaydı. Ancak rehber önerilerine uygun olarak, enfeksiyonun çözülme parametresindeki duyarlılığı düşük olacağı için akciğer grafisinin tedavi takibinde bir parametre olarak kullanılmaması gerektiği düşünüldü.

Literatürde, VİP konusunda yapılmış çalışmalarda; tanı konulduğundaki MV gün sayısı oldukça geniş bir aralıktadır. Örneğin Yılmaz ve arkadaşları VİP tanısı konulduğundaki ortalama MV gününü  $16,3 \pm 13,8$  gün olarak bildirmişken, Beye ve arkadaşlarının çalışmasında MV'de kalınan gün sayısı  $10,8 \pm 12,7$  gün bulunmuştur (214, 230). Çalışmamızda, tanı günü KSTG'de ortalama MV günü  $29,7 \pm 51,4$  gün; USTG'de ise  $27,3 \pm 56,6$  gündü. MV gününün yüksek olma sebebinin çalışmadaki 147 hastanın 37 tanesinin 28 günden fazla yatıyor olması ve maksimum gün değerinin 480 olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda hastanede yatış süresi ve yoğun bakımda kalış süreleri gruplar arasında benzerdi.

YBÜ'de kısa süreli antibiyotik tedavisi ile antibiyotiksiz kalınan gün sayısı artmaktadır (8, 201, 231). Bu da dirençli mikroorganizmalar ile gelişebilecek kolonizasyon ve enfeksiyonları önlemektedir. Çalışmamızda VİP tedavisi sonrası antibiyotiksiz kalma süreleri KSTG'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı. VİP'siz gün sayısı KSTG'de yaklaşık 5,5 gün daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonucun USTG'nin GKS değerinin daha düşük olması ve istatistiksel farklılık saptanmasa da daha uzun süre yatmış olması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Tedavi süresini uzatmanın VİP'siz gün sayısını azaltmadığı sonucuna varıldı. Tedavi sonunda KSTG'de mortalite gerçekleşmemişken USTG'de %20,5



mortalite vardı. Hastaların 28 günlük izleminde, KSTG'de %5,7 (n=2), USTG'de %25,9 (n=29) mortalite gelişmişti (OR=0,17). KSTG'de hospitalizasyon sonu sağ kalım 3,05 kat daha fazlaydı. Bu fazlalık USTG'deki hastaların GKS değerinin daha düşük olması, bu hastalarda istatistiksel farklılık saptanmasa da primer hastalıkları ve alta yatan hastalıklarının daha ağır olması, daha uzun süre hastanede yatmaları ve daha fazla tekrarlayan enfeksiyonlarının olması nedeniyle olabilir.

VİP'de en önemli sorun hastaların çoğunda erken klinik cevap alınamamasıdır. Ancak erken tanı konulup, bir an önce uygun tedavinin başlandığı vakalarda erken klinik cevap alınabilmektedir. Bunun için her gün sabah-akşam hastaların enfeksiyonlar açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Örneğin septik şoklu hastalarda etkili antimikrobiyal tedavide gecikilen her saat için %8 mortalite geliştiği belirtilmektedir (206, 232). Bu durum, VİP'de de etkin antimikrobiyal tedavi için gecikilen her saat erken klinik cevap alınma şansını azaltacağını düşündürmektedir. Yılmaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tedavi süresinin kısa tutulduğu grupta tanıdan bir gün önce ateşin daha çok görüldüğünü ve bu durumun tedavi süresine olumlu etkisi olduğunun düşünüldüğünü bildirmişlerdir (200). Çalışmamızda VİP tanısı konulmasından 48 saat önce ve 24 saat önceki ateş değerlendirmesinde gruplar arasında farklılık yoktu.

Sonuç olarak; uygun ampirik VİP tedavisi başlanan ve bakteriyeminin eşlik etmediği hastalarda ateş, CPIS, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, CRP ve PCT değerleri takip edilerek erken klinik ve laboratuvar cevabı alınan hastalarda kısa süreli tedavi yapılabilir. Özellikle de 5.gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının >300 mmHg olmasının kısa süreli tedavi vermek için en güçlü kriter olduğu düşünülmektedir. Tedavinin 5.günü belirlenen kriterlerin en az dördünde ve özellikle de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının düzelmesi durumunda tedavinin erken kesilmesi düşünülmelidir. Hastaların bireysel özelliklerine göre yapılacak kısa süreli tedavi ile hastaların YBÜ'de kaldığı sürece antibiyotiksiz günleri artacak, dirençli mikroorganizmalarla karşılaşma riskleri azalacak, MV ve YBÜ'den erken ayrılması sağlanabilecektir. Böylece hastaların morbidite-mortalite riski ve maliyetleri de azalacaktır.

## **Çalışmamızın Sınırlılıkları**

Çalışmanın retrospektif olarak yapılmış olması bazı eksikliklere yol açmış olabilir. Bu eksikliklerin en önemlileri çalışmada APACHE II, SAPS II, SOFA gibi skorlama sistemlerinin kullanılmaması, GKS'yi kaydeden kişilerin görüş farklılıklarının çalışmamızı etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. Hastalar farklı hekimlerce takip edildiği için klinik cevabın erken alındığı ancak uzman görüşü nedeniyle uzun süreli tedavi alan hastaların varlığı da çalışmayı etkileyen bir başka nedendir. Belirlediğimiz kriterlerin prospektif çalışmalar ile desteklenmesi çalışmanın değerini daha da artıracaktır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde 01 Ocak 2015 ile 30 Haziran 2018 tarihleri arasında takip edilen ve VİP tanısı konulmuş hastalar ile retrospektif olarak yapılan ‘Yoğun bakım ünitesinde ventilatör ilişkili pnömonili hastalarda bireyselleştirilmiş antibiyotik tedavisi’ adlı tez çalışmasının sonuçları ve önerilerimiz aşağıda sunulmuştur.

### 6.1. Sonuçlar

1. Çalışmada kısa süreli tedavi alan 30 hastaya ait 35 atak (KSTG), uzun süreli tedavi alan 81 hastaya ait 112 atak (USTG) olmak üzere toplam 147 atak değerlendirildi.
2. Çalışmada gruplar arasında tedavi alan hastaların demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet) benzerdi ( $p>0.05$ ).
3. Tanı anında hastaların primer hastalıkları ve altta yatan hastalıkları açısından gruplar arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ).
4. Tanı anında hastanede yatış günleri KSTG ve USTG için sırasıyla  $35,2\pm 65,4$  &  $40,9\pm 65,5$ ; yoğun bakım günleri  $30,7\pm 63,4$  &  $36,2\pm 62,6$  idi. Gruplar arasında hastane yatış günleri ve yoğun bakım günleri açısından sırasıyla 5,7 gün ile 5,5 gün fark olup, istatistiksel anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).
5. Tanı anında sekresyon artışının olup olmaması, invaziv kateter varlığı ve günü (santral venöz kateter, foley idrar sondası, toraks tüpü), klinik parametreler, lökosit sayısı, CRP düzeyi, sedimentasyon hızı,  $PaO_2/FiO_2$  oranlarında, PCT değeri, kreatinin düzeyi, CPIS ve GFR sonuçlarında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).
6. Tanı anında, PAAG’de VİP lehine bulgu saptanan hasta sayısı KSTG’de %65,7 (n=23) USTG’de %84,8 (n=95) olup, USTG’de 2,92 kat daha fazlaydı ( $p=0,025$ ; OR=2,92; %95 GA=1,12-7,57).
7. Tanıdan 48 saat önce, 24 saat önce ve tanı anında gruplar arasında ateş varlığı açısından fark yoktu ( $p>0.05$ ). Tedavinin üçüncü günü USTG’deki ateşli hasta sayısı 4 kat daha fazlaydı ( $p=0,020$ ; OR=4.0 %95 GA=1,66-9,89). Tedavinin beşinci günü USTG’de 5,26 kat daha fazla ateşli hasta vardı ( $p=0,004$ ).

8. Ateş cevabı, KSTG’de  $3,2\pm 1,6$  günde alınmışken USTG’de  $5,3\pm 2,9$  günde alınmıştı. KSTG’de ateş yanıtı istatistiksel olarak daha erkendi ( $p=0,004$ ).

9. Hastaların 3., 5. ve 7. günlerdeki lökosit ve sedimentasyon hızı değerlerinin ortalamalarında anlamlı farklılık bulunmadı. CRP değerlerinin parametrik ortalaması gruplar arasında tanı günü ve 3. gün benzerdi. Tedavi günü ilerledikçe CRP değerleri düşmekle beraber 5. gün KSTG’de CRP daha düşüktü ( $10,7\pm 8,5$  &  $14,2\pm 8,5$   $p=0,030$ ).

10. Beşinci gün PCT ortalamaları KSTG’de  $2,0\pm 3,6$ ; USTG’de  $6,5\pm 12,5$  olup, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı ( $p=0,009$ ). Beşinci gün PCT düzeyi  $0,5$   $\mu\text{g/L}$  üzerinde olan atak sayısı KSTG’de daha azdı (%41,9’a karşılık %67,6) ( $p=0,010$ ; OR=0,35; %95 GA 0,14-0,85).

11. PCT düzeylerinin GFR ile ilişkisi bilindiği için değerlendirilen kreatin değerleri ve CKD-EPI formülüyle hesaplanan GFR sonuçları gruplar arasında benzerdi ( $p>0,05$ ). Tedavi süresince GFR değeri  $<60$  altına düşen hasta sayılarında, GFR değeri  $<30$  altına düşen hasta sayılarında ve GFR değeri  $<15$  altına düşen hasta sayılarında gruplar arasında farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

12. Tanı gününde ve 3.gün  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  oranları benzerken; tedavinin 5.günüdeki  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  oranları KSTG’de belirgin olarak yüksekti ( $p<0,001$ ).

13. Hastaların tanı anı, 3., 5. ve 7.günlerde hesaplanmış olan GKS değerlerinde gruplar arasında 1-1.7 puanlık fark bulunmakta idi ( $p<0,05$ ).

14. Gruplar arasında tanı günü hesaplanan CPIS değerlerinde farklılık yok iken, tedavideki iyileşmeye bağlı olarak CPIS’de KSTG’deki düşüş 3. günden itibaren USTG’ye göre anlamlı derecede daha fazlaydı. Gruplar arasındaki CPIS farkı istatistiksel olarak en fazla 5.gündeydi ( $p=0,003$ ).

15. VİP tanısında etken kabul edilen solunum yolları kültür sonuçları değerlendirildiğinde, gruptaki etken dağılımı benzerdi. KSTG’de %20 ( $n=7$ ), USTG’de %31,3 ( $n=35$ ) oranında monomikrobiyal üreme varken, KSTG’de %77,1 ( $n=27$ ), USTG’de %59,8 ( $n=67$ ) oranında polimikrobiyal üreme vardı ( $p=0,154$ ). NF-GNB üreyen ataklar gruplar arasında benzerdi ( $p=0,852$ ). NF-GNB ürememiş hastalardaki Gram negatif mikroorganizma üremeleri incelendiğinde de gruplar arasında farklılık saptanmadı ( $p=0,121$ ).

16. Hastalara başlanılan ana tedavi rejimleri gruplar arasında benzerdi ( $p>0.05$ ). Başlangıç tedavisinde Gram pozitif etkinlikli antibiyotik ve kinolon/aminoglikozit sınıfı antibiyotik varlığı açısından gruplar arasında farklılık yokken; başlanılan rejimde kolistin varlığı KSTG'de anlamlı olarak daha azdı (%25,7'e karşı %47,3) ( $p=0,039$ ; OR=0,39; %95 GA 0,15-0,96).

17. Tedavi başladıktan sonra ki klinik izlemde; KSTG'de %22,9 (n=8), USTG'de %56,3 (n=63) oranında tedavi modifikasyonu yapılmıştı. Gruplar arasında modifikasyon yapılan atak sayısında istatistiksel farklılık bulunmaktaydı ( $p<0,001$ ; OR=0,23; %95GA=0,09-0,59).

18. Modifikasyon yapılma günü KSTG'de ortalama  $2,3\pm 1,3$  (n=8) iken USTG'de  $5,7\pm 3,9$  gündü. Modifikasyon yapılan atak sayısında olduğu gibi modifikasyon gününde de USTG'de yükseklik vardı ( $p=0,007$ ).

19. Ampirik başlanılan tedavinin uygunluğu değerlendirildiğinde KSTG'de %91,4 (n=34) USTG'de %71,4 (n=80) oranında uygundu. Buna göre KSTG'de uygun tedavi başlanmış olması 4,27 kat daha fazlaydı ( $p=0,021$ ; OR=4,27; %95GA=1,14-18,85).

20. Solunum yollarından alınan kültürlerde üremenin olduğu ve VIP etkeninin gösterildiği hastaların, üreyen patojenin başlanılan tedavi rejimine duyarlılıkları karşılaştırıldığında KSTG'de %91,2 (n=31), USTG'de %71,6 (n=73) uygunluk vardı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,035$ ; OR=4,11; %95GA=1,08-18,31).

21. Tedavi modifikasyonu ile kolistin eklenmesi KSTG'de %2,9 (n=1) USTG'de %15,2 (n=17) olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,073$ ). Tedavi süresince kolistin alan atak sayısı KSTG'de %28,6 (n=10) USTG'de %62,5 (n=70) oranındaydı ( $p<0,001$ ; OR=0,24; %95 GA=0,10-0,59). Buna göre hastaya kolistin tedavisi başlama ihtiyacı duyulması, USTG'de KSTG'ye göre 4,17 kat daha fazla bulundu.

22. Tedavi modifikasyonu sonrası Gram pozitif etkinlikli ajan eklenen atak sayıları ile tedavi süresince Gram pozitif etkinlikli ajan verilen atak sayılarında gruplar arasında farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

23. İnhaler kolistin tedavilerine eklenmesi gruplar arasında benzerdi ( $p=0,074$ ).

24. VİP'e ikincil bakteriyemi, KSTG'de %8,6 (n=3) iken USTG'de %33,9 (n=38) oranındaydı. USTG'de istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte bakteriyemi eşlik etmekteydi (p=0,003; OR=0,18; %95 GA=0,04-0,68).

25. Tedavi sonrası hastanede kalış süresi ve yoğun bakımda yatış süresi KSTG'de daha az olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (p>0.05).

26. VİP tedavisi tamamlandıktan sonra, ikinci bir VİP atağının gelişmesi KSTG'de %16,7 (n=5) USTG'de %38,3 (n=31) (p=0,043; OR=0,41; %95GA=0,17-0,97) bulundu. İki VİP atağı arasındaki süre KSTG'de 31,7±37,8 günken USTG'de 25,1±42,2 gündü (p=0,207).

27. VİP'siz gün sayısı KSTG'de 17,6±10,3 gün iken USTG'de 12,1±10,7 gün olarak bulundu. KSTG'de VİP'siz gün sayısı istatistiksel olarak daha fazlaydı (p=0,004).

28. Tedavi ile solunum yolu kültürlerinde mikrobiyolojik eradikasyon sağlanan hasta sayılarında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0,583).

29. Tedavi süresi KSTG'de ortalama 8,7±1,5 iken USTG'de 14,5±4,2 gündü (p<0,001). NF-GNB üreyen hastalardaki tedavi süresi de gruplar arasında istatistiksel fark oluşturmuştu (KSTG 8,8±1,4; USTG 14,3±4,2 p<0,001). S.aureus üreyen hastalarda ortalama tedavi süresi KSTG'de 8,4±1,5; USTG'de 14,1±4,8 gündü (p<0,001). Modifikasyon yapılmayan KSTG hastalarında ortalama tedavi süresi 8,4±1,5 gün (n=27) iken modifikasyon yapılan hastalarda 9,4±1,2 gün (n=8) idi. Modifikasyon yapılan KSTG hastalarındaki 1 günlük fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,095). Modifikasyon yapılmayan USTG hastalarında ki tedavi süresi 13,2±2,7 gün (n=49) iken, modifikasyon yapılan USTG hastalarındaki tedavi süresi 15,7±5,1 gündü. Aradaki 2,5 günlük uzama istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002).

30. VİP tedavisi sonrası antibiyotiksiz kalma süreleri incelendiğinde KSTG'nin USTG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla antibiyotiksiz gün geçirdiği saptandı (KSTG 15,9±22,7 gün, USTG 8,2±10,6 gün, p=0,004).

31. Tedavi sonunda ölüm oranlarında KSTG'de mortalite gerçekleşmemişken USTG'de %20,5 (n=23) mortalite vardı (p =0,008). Hastaların 28 günlük izleminde, KSTG'de %5,7 (n=2), USTG'de %25,9 (n=29) mortalite gelişmişti (p=0,020;

OR=0,17; %95 GA=0,03-0,81). Hastaların hospitalizasyon sonu sağ kalımları karşılaştırıldığında KSTG'de %62,9; USTG'de ise %35,7 sağ kalım vardı (p=0,008). KSTG'de hospitalizasyon sonu sağ kalım 3,05 kat daha fazlaydı.

32. Çalışmamızda istatistiksel veriler toplandıktan sonra, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı bulunan parametreler kısa süreli tedavi kriterleri belirlemek için analiz edildi. Kriterler için kullanılacak parametrelerin eşik değeri (cut off), eğri altında kalan alanı (AUC), güven aralığı (GA), duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) belirlendi.

33. Bu kriterler;

- Kriter 1 (K1): 5. gün ateş olmaması,
- Kriter 2 (K2): 5.gün PCT $\leq$ 0,5  $\mu$ g/L olması,
- Kriter 3 (K3): 5.gün CRP<15 mg/dL olması,
- Kriter 4 (K4): 5.gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>>300 mmHg olması,
- Kriter 5 (K5): 5.gün CPIS $\leq$ 4 olması,
- Kriter 6 (K6): Bakteriyemi olmaması ve
- Kriter 7 (K7): Uygun ampirik tedavi başlanmış olmasıydı.

34. Kriterlerin OR değerleri 10,8 ile 2,89 arasındaydı. OR değerleri kriter sırasıyla; 5. gün ateş olmaması için 5,26; 5.gün PCT $\leq$ 0,5  $\mu$ g/L olması için 2,89; 5.gün CRP<15 mg/dL olması için 3,46; 5.gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> >300 mmHg olması için 10,8; 5.gün CPIS $\leq$ 4 olması için 4,30; bakteriyemi olmaması için 5,48; uygun ampirik tedavi başlanmış olması için 4,27 idi.

35. 5. gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının 300'ün üzerinde olması kısa süreli tedavi açısından %85,7 duyarlı; %64,3 özgüldü (AUC=0,730; PPD=42,9; NPD=93,5). Bu parametrenin varlığı 10,8 kat kısa süreli tedaviyi desteklemekte idi.

36. Beşinci gün ateş olmaması kısa süreli tedavi için %94,4 duyarlılığa , %47,1 özgüllüğü sahipti (AUC=0,720; PPD=%32,1; NPD=97,0). Bu parametrenin varlığı 5,26 kat kısa süreli tedaviyi desteklemekte idi.

37. Beşinci gün CPIS'in 4 ve altında olması kısa süreli tedavi için %74,3 duyarlılık, %59,8 özgüllüğe sahipti (AUC=0,671; PPD=36,6; NPD=88,2). Bu parametrenin varlığı 4,3 kat kısa süreli tedaviyi desteklemekte idi.

38. Beşinci gün CRP değerinin 15 mg/dL'den küçük olması kısa süreli tedavi için %80 duyarlılığa, %46,4 özgüllüğe sahipti (AUC=0,632; PPD=32,2; NPD=87,9.). Bu parametrenin varlığı 3,46 kat kısa süreli tedaviyi desteklemekte idi.

39. Beşinci gün PCT değerinin 0,5 µg/L'den küçük veya eşit olması kısa süreli tedavi için %58,1 duyarlılığa, %67,6 özgüllüğe sahipti (AUC=0,628; PPD=34,6; NPD=84,5). Bu parametrenin varlığı 2,89 kat kısa süreli tedaviyi desteklemekte idi.

40. Bakteriyemi olmamasının kısa süreli tedavi için duyarlılığı %91,4; özgüllüğü %33,9'di (AUC=0,627; PPD=30,2; NPD=92,7). Bu parametrenin varlığı 5,48 kat kısa süreli tedaviyi desteklemekte idi.

41. Uygun ampirik tedavi başlanmış olması kısa süreli tedavi için %91,4 duyarlılığa, %28,6 özgüllüğe sahipti (AUC=0,600; PPD=28,6; NPD=91,4). Bu parametrenin varlığı 4,27 kat kısa süreli tedaviyi desteklemekte idi.

42. Kriterler arasında kısa süreli tedavi vermek için en duyarlı olanlar K1 ve K7 olurken, en özgül olan kriterler de K2 ve K4 olmuştur.

43. Belirlenen 7 kriterin kısa süreli tedavi için negatif prediktif değerleri %93,5 ile %84,5 arasında değişmektedir.

44. Çalışmaya aldığımız KSTG ve USTG'deki atakların belirlediğimiz kriterlere uygunluk istatistiklerine göre 7 kriterin tamamında gruplar arasında farklılık varken, en anlamlı fark K4 olarak belirlenen  $PaO_2/FiO_2 \geq 300$  mmHg olmasındaydı (%85,7'e karşılık %35,7) ( $p < 0,001$ ; OR=10,8; %95GA=3,61-34,62).

45. Bütün kriterler her bir hasta için ayrı ayrı değerlendirildikten sonra yapılan analizde ise kısa süreli tedavi kriterleri için eşik değer 4 kriter ve üzeri saptandı. VİP tanısı konulan bir hastanın 5.gününde yapılan değerlendirmede, 7 kriterden 4 kriterinin ve üzerinin sağlanması durumunda duyarlılık %91,4 özgüllük ise %50,9 (AUC=0,712; PPD=36,8; NPD=95,0) bulundu.

46. Yedi kriterden 5 kriterin sağlanması durumunda kısa süreli tedavi için duyarlılık azalarak %82,9 olurken, özgüllük artarak %74,1 olmaktadır (AUC=0,839; PPD=50,0; NPD=93,3).

47. Üç kriter varlığında ise K4'e uymak şartıyla duyarlılık %85,7 özgüllük %65,2 olarak saptandı (AUC=0,754; PPD=65,2; NPD=43,5). OR değerinin belirgin bir şekilde yüksek olduğu K4 kriteri ile üç kriter varlığında gruplar arasında farklılık



varken bunun dışındaki kriterlerden üçünün bir arada olması kısa süreli tedavi için yeterli duyarlılık, özgüllük ve güven aralığına sahip değildi.

48. Gruplarda; 5 kriter ve daha fazlasına uygun olan atak sayısı %82,9'e karşı %25,9 bulundu ( $p < 0,001$ ). Buna göre 5 kriter ve fazlasına uygun olan hastalarda tedavinin kısa süreli olması 13,8 kat daha fazlaydı. 4 kriter eşik değer alındığında yani 4 kriter ve üzerine göre tedavi süresi belirlendiğinde KSTG için %91,4; USTG için %49,1 oranında uyum vardı ( $p < 0,001$ ). KSTG'de 4 kriter ve üzerine uyan atak sayısı 11,1 kat daha fazlaydı (%95 GA 2,99-48,21). Kriterlerden biri 5. gün  $PaO_2/FiO_2 > 300$  mmHg (K4) olması şartıyla dört kriter varlığında kısa süreli tedavi 18 kat daha fazlaydı. Kriterlerden biri 5. gün  $PaO_2/FiO_2 > 300$  mmHg olması (K4) olması şartıyla kriter sayısı dörtten üçe düşürüldüğünde ise kısa süreli tedavi 11,2 kat daha fazlaydı.

## 6.2. Öneriler

1. VİP'de erken ve uygun tedavi, mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Tedavi başlandıktan sonra yapılacak olan antibiyotik modifikasyonlarının gerek mortalite ve morbiditeyi artırması ve gerekse tedavi süresini uzatması dolayısıyla uygun ampirik tedavi seçiminde rehberler ışığında yerel veriler göz önüne alınmalıdır.

2. Tedavi modifikasyonu yapılması ve modifikasyonda gecikme tedavi süresini uzatan bir faktör olduğu için VİP hastalarının ek hastalık varlığı, yatış süresi, önceki üreme sonuçları, antibiyotik kullanım öyküsü gibi bireysel özellikleri dikkate alınmalıdır.

3. YBÜ'deki sürveyans sonuçlarında Gram negatif basillerin ampirik başlanması düşünülen antibiyotiğe %10'dan daha fazla direnç olup olmadığı, *S.aureus* suşlarının metisiline direnç oranlarının %20'den fazla olup olmadığı dikkate alınmalıdır.

4. VİP'de etyolojik ajanın belirlenmesinde solunum yolu kantitatif kültürleri ve tedavi süresiyle doğrudan ilişkili olan kan kültürü mutlaka alınmalıdır.

5. Tedavi süresince hastaların vital bulgularının yanı sıra  $PaO_2/FiO_2$  oranları yakından takip edilmelidir.

6. Biyobelirteçlerin tedavi süresine katkısı göz önüne alındığında, tanı anında ve 5.gün CRP ve PCT çalışılması önerilir.

7. Klinik olarak iyiye giden; vital bulguları ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı VİP tanı gününe göre iyileşen hastalarda tedavi süresinin belirlenmesi için 3.gün CRP ve PCT çalışılması gerekli değildir. Ancak klinik stabilitesi sağlanmayan veya ek enfeksiyon düşünülen hastalar için bu laboratuvar parametreleri anlamlı olabilir.

8. Tedavi süresi tanı anında değil, 5.gün bireyselleştirilerek belirlenmelidir. Buna göre aşağıdaki kriterlerden 4 tanesinin varlığında kısa süreli tedavi planlanması önerilir.

- Kriter 1 (K1): 5. gün ateş olmaması
- Kriter 2 (K2): 5.gün PCT≤0,5 µg/L olması
- Kriter 3 (K3): 5.gün CRP<15 mg/dL olması
- Kriter 4 (K4): 5.gün PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>>300 mmHg olması
- Kriter 5 (K5): 5.gün CPIS≤4 olması
- Kriter 6 (K6): Bakteriyemi olmaması ve
- Kriter 7 (K7): Uygun ampirik tedavi başlanmış olması

9. Tedavi süresinin belirlenmesinde PAAG çekilmesi, erken dönemde radyolojik bulguların değerlendirilmesinde duyarlılığın az olması nedeniyle önerilmemektedir. Ancak klinik olarak stabilitesi bozulan ve odak olarak pulmoner sistemin düşünüldüğü hastalar için PAAG yararlı olabilir.

10. VİP düşünülen hastalarda tanı ve takip amacıyla duyarlılık ve özgüllüğü düşük olması sebebiyle ESH çalışılması önerilmemektedir.

11. YBÜ’imizde takip edilen hastaların yatış süreleri literatürde verilen gün ortalamalarından yüksek olup, yoğun bakıma alınan hastaların günlük yoğun bakım endikasyonu açısından değerlendirilmesi önerilir.

12. VİP’de etken mikroorganizma ne olursa olsun, 5.gün yapılacak olan klinik değerlendirme ile belirlemiş olduğumuz kriterlerin en az dördüne uyan hastalarda kısa süreli tedavi verilebilir.

Sonuç olarak; uygun ampirik VİP tedavisi başlanan ve bakteriyeminin eşlik etmediği hastalarda ateş, CPIS, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı, CRP ve PCT değerleri takip edilerek erken klinik ve laboratuvar cevabı alınan hastalarda tedavi süresi bireyselleştirilerek kısaltılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-e111.
2. Browne E, Hellyer TP, Baudouin SV, Morris AC, Linnett V, McAuley DF, et al. A national survey of the diagnosis and management of suspected ventilator-associated pneumonia. *BMJ Open Respir Res*. 2014;1(1):e000066.
3. Guillaumet CV, Kollef MH. Ventilator associated pneumonia in the ICU: where has it gone? *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(3):226-31.
4. Martin-Loeches I, Torres A. A week seems to be weak: tailoring duration of antibiotic treatment in Gram-negative ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2013;17(1):106.
5. Alp E, Damani N. Healthcare-associated infections in intensive care units: epidemiology and infection control in low-to-middle income countries. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9(10):1040-5.
6. Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Crit Care*. 2001;5(4):189-95.
7. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol*. 2014;11:33-9.
8. Niederman MS. Principles of appropriate antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26:S170-5.
9. Silva CD, Silva Júnior M. Strategies for appropriate antibiotic use in intensive care unit. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(3):448-53.
10. Stoclin A, Rotolo F, Hicheri Y, Mons M, Chachaty E, Gachot B, et al. Ventilator-associated pneumonia and bloodstream infections in intensive care unit cancer patients: a retrospective 12-year study on 3388 prospectively monitored patients. *Support Care Cancer*. 2019:1-8.
11. Magill SS, Edwards JR, Fridkin SK. Multistate Point- Prevalence Survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2542-3.
12. Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, Verzier NR, Meehan TP, Pandolfi MM, et al. National trends in patient safety for four common conditions, 2005–2011. *N Engl J Med* 2014;370(4):341-51.
13. Ding C, Zhang Y, Yang Z, Wang J, Jin A, Wang W, et al. Incidence, temporal trend and factors associated with ventilator-associated pneumonia in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):468.

14. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(11):1999-2006.
15. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu 2017. 2018. [Son erişim tarihi: 09.06.2019]. Erişim adresi: <http://www.hsgm.saglik.gov.tr>
16. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med.* 2009;37(10):2709-18.
17. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(8):665-71.
18. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51(Suppl 1):S120
19. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(3):250-6.
20. Türk Toraks Derneği. Erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. 2018. [Son erişim tarihi: 07.06.2019]. Erişim adresi: <http://www.toraks.org.tr>
21. Aydın H. Ventilator ilişkili pnömonilerde risk faktörlerinin saptanması ve ventilator ilişkili pnömonilerin önlenmesinde eğitimin katkısının araştırılması [tez]. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi; 2012.
22. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(1):1-14.
23. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51(Suppl 1):S81-S7.
24. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Ruden H, Vonberg RP, Welte T. Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(7):2714-18.

25. Hyllienmark P, Martling CR, Struwe J, Petersson J. Pathogens in the lower respiratory tract of intensive care unit patients: impact of duration of hospital care and mechanical ventilation. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(6):444-52.
26. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care.* 2005;171(4):388-416.
27. Klompas M, File MT, Bond S. Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. Uptodate. 2018 [Son güncelleme: 01.05.2019].[Son erişim tarihi: 07.06.2019]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-microbiology-and-diagnosis-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults>.
28. Cakar A, Akyon Y, Gur D, Karatuna O, Ogunc D, Ozhak Baysan B, et al. Investigation of carbapenemases in carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2014 in Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2016;50(1):21-33.
29. Tukenmez Tigen E, Dogru A, Koltka EN, Unlu C, Gura M. Device-associated nosocomial infection rates and distribution of antimicrobial resistance in a medical-surgical intensive care unit in Turkey. *Jpn J Infect Dis.* 2014;67(1):5-8.
30. Mirza HC, Sancak B, Gur D. The Prevalence of Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus* and Heterogeneous VISA Among Methicillin-Resistant Strains Isolated from Pediatric Population in a Turkish University Hospital. *Microb Drug Resist.* 2015;21(5):537-44.
31. Klompas M. Nosocomial Pneumonia. In: John E. Bennett RD, Martin J. Blaser (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Eighth ed. Philadelphia, Churchill Livingstone; 3325-33.
32. Gündoğdu N, Dikensoy Ö. Ventilator ilişkili pnömoni. *Bulletin of Thoracic Surgery.* 2014;5(3):170-74
33. Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, Anzueto A, Abroug F, Palizas F, et al. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care.* 2006;21(1):56-65.
34. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *JAMA.* 1993;270(16):1965-70.
35. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodríguez-Roisin R, Agustí-Vidal AJC. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest.* 1988;93(2):318-24.
36. Hortal J, Giannella M, Pérez MJ, Barrio JM, Desco M, Bouza E, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery. *Intensive Care Med.* 2009;35(9):1518-25.

37. Sopena N, Heras E, Casas I, Bechini J, Guasch I, Pedro-Botet ML, et al. Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: a case-control study. *Am J Infect Control*. 2014;42(1):38-42.
38. Klompas M, File MT, Bond S. Risk factors and prevention of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. *Uptodate*. 2019. [Son güncelleme: 07.03.2019]. [Son erişim tarihi: 09.07.2019]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-and-prevention-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults>.
39. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome: incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(6):1942-8.
40. Ranjan N, Chaudhary U, Chaudhry D, Ranjan KP. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care intensive care unit: Analysis of incidence, risk factors and mortality. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18(4):200.
41. Charles MP, Kali A, Easow JM, Joseph NM, Ravishankar M, Srinivasan S, et al. Ventilator-associated pneumonia. *Australas Med J*. 2014;7(8):334-44.
42. Wałaszek M, Kosiarska A, Gniadek A, Kołpa M, Wolak Z, Dobroś W, et al. The risk factors for hospital-acquired pneumonia in the Intensive Care Unit. *Przegl Epidemiol*. 2016;70(1):15-20.
43. Hess D, Manaker S, Finlay G. The ventilator circuit. *Uptodate*. 2018 [Son güncelleme: 03.04.2018]. [Son erişim tarihi: 09.07.2019]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/the-ventilator-circuit>.
44. Lewis SC, Li L, Murphy MV, Klompas M. Risk factors for ventilator-associated events: a case-control multivariable analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1839.
45. 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):S61-8.
46. Akdoğan Ö. Yoğun Bakım Hastalarında Ventilator İlişkili Pnömoninin Önlenmesinde Kullanılan Demetlerin Pnömoni Gelişiminin Önlenmesi ve Mortalite Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. [Tez]. Malatya: İnönü Üniversitesi; 2013.
47. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis*. 2010;51(Suppl\_1):S131-S5.
48. Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med*. 1995;16(1):61-93.

49. Kollef MH, Manaker S, Finlay G. Clinical presentation and diagnostic evaluation of ventilator-associated pneumonia. Uptodate. 2018 [Son güncelleme: 12.06.2018]. [Son erişim tarihi: 21.07.2019]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnostic-evaluation-of-ventilator-associated-pneumonia>.
50. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32.
51. Tejerina E, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu J, Ballesteros D, et al. Accuracy of clinical definitions of ventilator-associated pneumonia: comparison with autopsy findings. *J Crit Care*. 2010;25(1):62-8.
52. Fabregas N, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, Hernandez C, Gonzalez J, et al. Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology*. 1996;84(4):760-71.
53. Balthazar A, Von Nowakowski A, De Capitani E, Bottini P, Terzi R, Araujo S, et al. Diagnostic investigation of ventilator-associated pneumonia using bronchoalveolar lavage: comparative study with a postmortem lung biopsy. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34(8):993-1001.
54. Klompas M, Magill S, Robicsek A, Strymish JM, Kleinman K, Evans RS, et al. Objective surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2012;40(12):3154-61.
55. Staub LJ, Biscaro RRM, Maurici R. Accuracy and applications of lung ultrasound to diagnose ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *J Intensive Care Med*. 2018;33(8):447-55.
56. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsyproven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;101(2):458-63.
57. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, Springmeyer SC, Casey KR, Hampson NB, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest*. 1997;112(2):445-57.
58. Butler KL, Sinclair KE, Henderson VJ, McKinney G, Mesidor AD, Katon-Benitez I, et al. The chest radiograph in critically ill surgical patients is inaccurate in predicting ventilator-associated pneumonia. *Am Surg*. 1999;65(9):805.
59. Roberts IS, Benamore RE, Benbow EW, Lee SH, Harris JN, Jackson A, et al. Post-mortem imaging as an alternative to autopsy in the diagnosis of adult deaths: a validation study. *Lancet*. 2012;379(9811):136-42.

60. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens J-P, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1991. 143(5):1121-9.
61. 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(6):1982-91.
62. Schurink CA, Van Nieuwenhoven CA, Jacobs JA, Rozenberg-Arska M, Joore HC, Buskens E, et al. Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intensive Care Med*. 2004;30(2):217-24.
63. Lauzier F, Ruest A, Cook D, Dodek P, Albert M, Shorr AF, et al. The value of pretest probability and modified clinical pulmonary infection score to diagnose ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2008;23(1):50-7.
64. Fartoukh M, Maître B, Honoré S, Cerf C, Zahar J-R, Brun-Buisson C, et al. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(2):173-9.
65. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000;118(1):146-55.
66. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002;122(1):262-8.
67. Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *J Crit Care*. 2008;23(1):91-100.
68. Muscedere JG, Shorr AF, Jiang X, Day A, Heyland DK. The adequacy of timely empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: an important determinant of outcome. *J Crit Care*. 2012;27(3):322. e7-. e14.
69. Sopena N, Sabrià M. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest*. 2005;127(1):213-9.
70. Choi SH, Hong SB, Ko GB, Lee Y, Park HJ, Park S-Y, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(4):325-32.
71. Jouneau S, Poineuf JS, Minjolle S, Tattevin P, Uhel F, Kerjouan M, et al. Which patients should be tested for viruses on bronchoalveolar lavage fluid? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(5):671-7.



72. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Neviere R, Saulnier F, Mathieu D, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care.* 1995;151(6):1878-88.
73. O'Horo JC, Thompson D, Safdar N. Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;55(4):551-61.
74. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care.* 1998;157(2):371-6.
75. Violan JS, Fernandez JA, Benítez AB, Cendrero JAC, De Castro FR. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2737-41.
76. Ruíz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care.* 2000;162(1):119-25.
77. Fagon J-Y, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2000;132(8):621-30.
78. The Canadian Critical Care Trials Group: A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2006;355(25):2619-30.
79. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(1).
80. Baughman RPJC. Protected-specimen brush technique in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2000;117(4):203S-6S.
81. Middleton III MRM, Huff MW, Brickey DA, Kirkpatrick MB. Comparison of quantitative cultures to semiquantitative loop cultures of bronchoscopic protected specimen brush samples. *Chest.* 1996;109(5):1204-9.
82. Lambotte O, Misset B, Benali A, Carlet J. The significance of distal bronchial samples with commensals in ventilator-associated pneumonia: colonizer or pathogen? *Chest.* 2002;122(4):1389-99.
83. San Pedro G. Are quantitative cultures useful in the diagnosis of hospital-acquired pneumonia? *Chest.* 2001;119(2):385S-90S.
84. Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *BMJ.* 2006;82(965):172-8.

85. Pieracci FM, Rodil M, Haenel J, Stovall RT, Johnson JL, Burlew CC, et al. Screening for Ventilator-Associated pneumonia in the surgical intensive care unit: A single-institution analysis of 1,013 lower respiratory tract cultures. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(4):368-74.
86. Sharpe JP, Magnotti LJ, Weinberg JA, Swanson JM, Schroepel TJ, Clement LP, et al. Adherence to an established diagnostic threshold for ventilator-associated pneumonia contributes to low false-negative rates in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(3):468-74.
87. Artuk C, Gül H, Mert G, Karakaş A, Bedir O, Eyigün C. Comparison of endotracheal aspiration and mini-BAL culture results in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Mikrobiyol Bul*. 2012;46(3):421-31.
88. Johanson WG, Dever LL. Nosocomial pneumonia. *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1: Springer*; 2012. p. 269-75.
89. Rouby J-J, Martin de Lassales E, Poete P. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:1059-66.
90. Jonker MA, Sauerhammer TM, Faucher LD, Schurr MJ, Kudsk KA. Bilateral versus unilateral bronchoalveolar lavage for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012;13(6):391-5.
91. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de la Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax*. 1999;54(10):867-73.
92. Torres A, Fàbregas N, Ewig S, de la Bellacasa JP, Bauer TT, Ramirez JJCm. Sampling methods for ventilator-associated pneumonia: validation using different histologic and microbiological references. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2799-804.
93. Muscedere JG, McColl C, Shorr A, Jiang X, Marshall J, Heyland DK, et al. Determinants of outcome in patients with a clinical suspicion of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2008;23(1):41-9.
94. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Hearn ML. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med*. 1995;122(10):743-8.

95. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700582.
96. Erb CT, Patel B, Orr JE, Bice T, Richards JB, Metersky ML, et al. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(12):2258-60.
97. Trupka T, Fisher K, Micek ST, Juang P, Kollef MH. Enhanced antimicrobial de-escalation for pneumonia in mechanically ventilated patients: a cross-over study. *Crit Care*. 2017;21(1):180.
98. Sirvent JM, Vidaur L, Gonzalez S, Castro P, de Batlle J, Castro A, et al. Microscopic examination of intracellular organisms in protected bronchoalveolar mini-lavage fluid for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2003;123(2):518-23.
99. Chastre J, Fagon J-Y, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret M-C, al Khani R, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):231-40.
100. Timsit J-F, Misset B, Carlet J, Goldstein FW, Vaury PJC. Reappraisal of distal diagnostic testing in the diagnosis of ICU-acquired pneumonia. *Chest*. 1995;108(6):1632-9.
101. Gomes JCP, Pedreira Jr WL, Araujo EM, Soriano FG, Negri EM, Antonângelo L, et al. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest*. 2000;118(6):1739-46.
102. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1998;113(2):412-20.
103. Torres A, el-Ebiary M, Padro L, Gonzalez J, De La Bellacasa JP, Ramirez J, et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2):324-31.
104. Dotson RG, Pingleton SK. The effect of antibiotic therapy on recovery of intracellular bacteria from bronchoalveolar lavage in suspected ventilator-associated nosocomial pneumonia. *Chest*. 1993;103(2):541-6.

105. Timsit JF, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, Carlet J. Effect of previous antimicrobial therapy on the accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using ventilation. *Chest*. 1995;108(4):1036-40.
106. Ramirez P, Garcia M, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo J, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2008;31(2):356-62.
107. 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):1434-40.
108. Dallas J, Brown SM, Hock K, Scott MG, Skrupky LP, Boyle WA, et al. Diagnostic utility of plasma procalcitonin for nosocomial pneumonia in the intensive care unit setting. *Respir Care*. 2011;56(4):412-9.
109. Luyt C-E, Combes A, Trouillet J-L, Chastre J. Value of the serum procalcitonin level to guide antimicrobial therapy for patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:181
110. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Clin Chem Lab Med*. 2013;8(4):1297-371.
111. 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):463-74.
112. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):95-107.
113. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(5):498-505.
114. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care*. 2009;13(3):R83.
115. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med*. 2019.
116. Fagon JY. Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2011;15(2):130.

117. Swanson J, Wells DL. Empirical antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia. *Antibiotics (Basel)*. 2013;2(3):339-51.
118. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici LJAa, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4851-63.
119. Joung KM, Lee J-a, Moon S-y, Cheong HS, Joo E-J, Ha Y-E, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2011;15(2):R79.
120. Kollef MH, Kollef KE. Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. *Chest*. 2005;128(4):2706-13.
121. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2004;125(5):1791-9.
122. Labelle AJ, Arnold H, Reichley RM, Micek ST, Kollef MH. A comparison of culture-positive and culture-negative health-care-associated pneumonia. *Chest*. 2010;137(5):1130-7.
123. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997;111(3):676-85.
124. Luna C, Aruj P, Niederman M, Garzon J, Violi D, Prignoni A, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27(1):158-64.
125. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(5):1742-8.
126. Chamot E, El Amari EB, Rohner P, Van Delden C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(9):2756-64.
127. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1773-85.
128. Maruyama T, Fujisawa T, Okuno M, Toyoshima H, Tsutsui K, Maeda H, et al. A new strategy for healthcare-associated pneumonia: a 2-year prospective multicenter cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy. *Clin Infect Dis*. 2013;57(10):1373-83.

129. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit J-F, Kollef M, Chen Z, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):285-95.
130. Nowak MA, Nelson RE, Breidenbach JL, Thompson PA, Carson P. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69(17):1500-8.
131. Dortch MJ, Fleming SB, Kauffmann RM, Dossett LA, Talbot TR, May AK. Infection reduction strategies including antibiotic stewardship protocols in surgical and trauma intensive care units are associated with reduced resistant gram-negative healthcare-associated infections. *Surg Infect.* 2011;12(1):15-25.
132. Goff DA, File TM. The evolving role of antimicrobial stewardship in management of multidrug resistant infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(2):539-51.
133. Cervera C, Castañeda X, de la Maria CG, del Rio A, Moreno A, Soy D, et al. Effect of vancomycin minimal inhibitory concentration on the outcome of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2014;58(12):1668-75.
134. Sandrock CE, Shorr AF. The role of telavancin in hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2015;61(Suppl\_2):S79-S86.
135. Kaye KS, Udeani G, Cole P, Friedland HD. Ceftaroline fosamil for the treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Hosp Pract (1995).* 2015;43(3):144-9.
136. Klompas M, File MT, Bond S. Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. *Uptodate.* 2019. [Son güncelleme: 10.06.2019]. [Son erişim tarihi: 04.08.2019]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults>
137. Boyer AF, Schoenberg N, Babcock H, McMullen KM, Micek ST, Kollef MH. A prospective evaluation of ventilator-associated conditions and infection-related ventilator-associated conditions. *Chest.* 2015;147(1):68-81.
138. Lew KY, Ng TM, Tan M, Tan SH, Lew EL, Ling LM, et al. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *J Antimicrob Chemother.* 2014;70(4):1219-25.

139. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant J-Y, Albanèse J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med.* 2014;40(10):1399-408.
140. Palmore TN, Henderson DK. Managing transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in healthcare settings: a view from the trenches. *Clin Infect Dis.* 2013;57(11):1593-9.
141. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gannier M, Sainty JM, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2005;127(2):589-97.
142. Jung B, Sebbane M, Chanques G, Courouble P, Verzilli D, Perrigault PF, et al. Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2009;35(1):101-7.
143. Chan JD, Dellit TH, Choudhuri JA, McNamara E, Melius EJ, Evans HL, et al. Active surveillance cultures of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a tool to predict methicillin-resistant *S. aureus* ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2012;40(5):1437-42.
144. Lewis GJ, Fang X, Gooch M, Cook PP. Decreased resistance of *Pseudomonas aeruginosa* with restriction of ciprofloxacin in a large teaching hospital's intensive care and intermediate care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):368-73.
145. Doré P, Robert R, Grollier G, Rouffineau J, Lanquetot H, Charrière JM, et al. Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(4):1292-8.
146. Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest.* 1999;115(1):178-83.
147. Sole-Lleonart C, Rouby JJ, Blot S, Poulakou G, Chastre J, Palmer LB, et al. Nebulization of Antiinfective Agents in Invasively Mechanically Ventilated Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology.* 2017;126(5):890-908.
148. Rello J, Rouby JJ, Sole-Lleonart C, Chastre J, Blot S, Luyt C, et al. Key considerations on nebulization of antimicrobial agents to mechanically ventilated patients. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(9):640-6.
149. Zampieri FG, Nassar Jr AP, Gusmao-Flores D, Taniguchi LU, Torres A, Ranzani OT. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2015;19(1):150.

150. Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care*. 2015;43(3):527-33.
151. Korbila I, Michalopoulos A, Rafailidis P, Nikita D, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(8):1230-6.
152. Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, Maraki S, Dimopoulou D, Georgopoulos D, et al. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis*. 2010;51(11):1238-44.
153. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(12):2645-9.
154. Arnold HM, Sawyer AM, Kollef MH. Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2012;57(8):1226-33.
155. Kollef MH, Ricard JD, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, et al. A randomized trial of the amikacin fosfomycin inhalation system for the adjunctive therapy of Gram-negative ventilator-associated pneumonia: IASIS Trial. *Chest*. 2017;151(6):1239-46.
156. 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):1306-11.
157. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escoreca-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1888-95.
158. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of aminoglycoside and  $\beta$ -lactam combination therapy versus  $\beta$ -lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2005;41(2):149-58.
159. Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(3):181-9.



160. Ewig S. Nosocomial pneumonia: de-escalation is what matters. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(3):155-7.
161. Niederman MS, Craven DE, Chastre J, Kollef MH, Luna CM, Torres A, et al. Treatment of hospital-acquired pneumonia. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(10):728.
162. Aarts M-AW, Hancock JN, Heyland D, McLeod RS, Marshall JC. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2008;36(1):108-17.
163. Niederman MS, Soulountsi V. De-escalation therapy: is it valuable for the management of ventilator-associated pneumonia? *Clin Chest Med.* 2011;32(3):517-34.
164. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(10).
165. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2001;29(6):1109-15.
166. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2006;129(5):1210-8.
167. Mueller EW, Croce MA, Boucher BA, Hanes SD, Wood GC, Swanson JM, et al. Repeat bronchoalveolar lavage to guide antibiotic duration for ventilator-associated pneumonia. *J Trauma.* 2007;63(6):1329-37.
168. Klompas M. Set a short course but follow the patient's course for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2013;144(6):1745-7.
169. Klompas M, Li L, Menchaca JT, Gruber S. Ultra-short-course antibiotics for patients with suspected ventilator-associated pneumonia but minimal and stable ventilator settings. *Clin Infect Dis.* 2016;64(7):870-6.
170. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal  $\beta$ -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):108-20.
171. Ong DS, Frencken JF, Klouwenberg K, Peter M, Juffermans N, van der Poll T, et al. Short-course adjunctive gentamicin as empirical therapy in patients with severe sepsis and septic shock: a prospective observational cohort study. *Clin Infect Dis.* 2017;64(12):1731-6.

172. Cano EL, Haque NZ, Welch VL, Cely CM, Peyrani P, Scerpella EG, et al. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database. *Clin Ther.* 2012;34(1):149-57.
173. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(3):450-70.
174. Luther M, Caffrey A, Dosa D, Lodise TP, Laplante KL. Vancomycin plus piperacillin/tazobactam and acute kidney injury in adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2018;46(1):12-20.
175. Lafaurie M, Porcher R, Donay JL, Touratier S, Molina JM. Reduction of fluoroquinolone use is associated with a decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolation rates: a 10 year study. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(4):1010-5.
176. Türk Toraks Derneği. Erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. 2009;10(Suppl 9):1-12.
177. Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2006;130(2):597-604.
178. 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):676-82.
179. 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.
180. Alcan AO, Korkmaz FD. Ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesi: Bakım paket yaklaşımı. *Izm Univ Med J.* 2015; 3:38-47.
181. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, Thompson DL, Dumyati G, Nadle J, et al. Changes in prevalence of health care-associated infections in US Hospitals. *N Engl J Med.* 2018;379(18):1732-44.
182. Yılmaz G, Aydın H, Aydın M, Saylan S, Ulusoy H, Koksall I. Staff education aimed at reducing ventilator-associated pneumonia. *J Med Microbiol.* 2016;65(12):1378-84.
183. Arman D, Arda B, Çetinkaya Şardan Y, Bal Kayacan Ç, Esen F, Topeli İskit A, et al. Sağlık hizmeti ile ilişkili pnömoninin önlenmesi kılavuzu. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi.* 2008;12(2):3-14.
184. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn P, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in us hospitals. *Am J Epidemiol.* 1985;121(2):182-205.

185. Hess DR. Noninvasive positive-pressure ventilation and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2005;50(7):924-31.
186. Dries DJ, McGonigal MD, Malian MS, Bor BJ, Sullivan C. Protocol-driven ventilator weaning reduces use of mechanical ventilation, rate of early reintubation, and ventilator-associated pneumonia. *J Trauma*. 2004;56(5):943-52.
187. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9607):126-34.
188. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9678):1874-82.
189. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(11):845-54.
190. Yao LY, Chang CK, Maa SH, Wang C, Chen CH. Brushing teeth with purified water to reduce ventilator associated pneumonia. *J Nurs Res*. 2011;19(4):289-97.
191. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Brazzi L, et al. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(4).
192. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(8):1058-64.
193. Caruso P, Denari S, Ruiz SA, Demarzo SE, Deheinzelin D. Saline instillation before tracheal suctioning decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia. 2009;37(1):32-8.
194. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, Veremakis C, Kerr KM, Margolis BD, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *Crit Care Med*. 2008;300(7):805-13.
195. Berra L, Coppadoro A, Bittner EA, Kolobow T, Laquerriere P, Pohlmann JR, et al. A clinical assessment of the Mucus Shaver, a device to keep the endotracheal tube free from secretions. *Crit Care Med*. 2012;40(1):119.
196. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogué S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet*. 1999;354(9193):1851-8.

197. Nseir S, Zerimech F, Fournier C, Lubret R, Ramon P, Durocher A, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(9):1041-7.
198. Poelaert J, Depuydt P, De Wolf A, Van de Velde S, Herck I, Blot S, et al. Polyurethane cuffed endotracheal tubes to prevent early postoperative pneumonia after cardiac surgery: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(4):771-6.
199. Klompas M. Eight initiatives that misleadingly lower ventilator-associated pneumonia rates. *Clin Infect Dis.* 2012;40(5):408-10.
200. Yilmaz G, Atalar S, Kostakoğlu U. Rational Antibiotic Use: How Much Can Duration of Antibiotic Therapy Be Shortened? *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2018; 7.
201. 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):2588-98.
202. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaiou DK. Short-vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2013;144(6):1759-67.
203. Capellier G, Mockly H, Charpentier C, Annane D, Blasco G, Desmettre T, et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. *PloS oNE* 2012;7(8):e41290.
204. Kollef MH, Chastre J, Clavel M, Restrepo MI, Michiels B, Kaniga K, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2012;16(6):R218.
205. Yilmaz G, Salyan S, Aksoy F, Köksal İ. Individualized antibiotic therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Med Microbiol.* 2017;66(1):78-82.
206. Fekih MH, Ayed S, Ben HSA, Gharbi R, Marghli S, Elatrous S, editors. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: comparison of 7 and 10 days. A pilot study. *Ann Fr Anesth Reanim;* 2009;28(1):16-23
207. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:505-11.

208. Wongsurakiat P, Tulatamakit S. Clinical pulmonary infection score and a spot serum procalcitonin level to guide discontinuation of antibiotics in ventilator-associated pneumonia: a study in a single institution with high prevalence of nonfermentative gram-negative bacilli infection. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753466618760134.
209. The Japanese Respiratory Society Journal compilation. JRS Guidelines for Management of Hospital Acquired Pneumonia. 2009. 14(Suppl.2)S38-S40
210. Dennesen PJ, van der VEN AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ, Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1371-5.
211. Luyt CE, Guérin 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.
212. Gadani H, Vyas A, Kar AK. A study of ventilator-associated pneumonia: Incidence, outcome, risk factors and measures to be taken for prevention. *Indian J Anaesth*. 2010;54(6):535.
213. Karakuzu Z, Iscimen R, Akalin H, Girgin NK, Kahveci F, Sinirtas M. Prognostic risk factors in ventilator-associated pneumonia. *Med Sci Monit*. 2018;24:1321.
214. Beye F, Vigneron C, Dargent A, Prin S, Anderu P, Large A, et al. Adhering to the procalcitonin algorithm allows antibiotic therapy to be shortened in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2019;53:125-31
215. Stolz D, Smyrnios N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J*; 2009;34(6):1364-75.
216. Dianti M, Luna CM. Do we need biomarkers for the follow-up and shortening of antibiotic treatment duration? *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(5):361-9.
217. Povoá P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J*. 2005;25(5):804-12.
218. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, Silva CB, Pereira HA, Serufo JC, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2013;41(10):2336-43.
219. Salluh JJ, Souza-Dantas VC, Póvoa P. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(5):391-7.

220. Agbaht K, Diaz E, Muñoz E, Lisboa T, Gomez F, Depuydt PO, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: a study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2007;35(9):2064-70.
221. O'Keefe GE, Caldwell E, Cuschieri J, Wurfel MM, Evans HL. Ventilator-associated pneumonia: bacteremia and death after traumatic injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72(3):713-9.
222. Magret M, Lisboa T, Martin-Loeches I, Máñez R, Nauwynck M, Wrigge H, et al. Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study. *Crit Care.* 2011;15(1):R62.
223. Bantar C, Alcázar G, Franco D, Ríos P, Mobilia L, Izaguirre M, et al. Estimating the likelihood of success with the initial empiric antimicrobial therapy in patients with nosocomial infections. *J Chemother.* 2017;29(4):227-31.
224. Vidaur L, Planas K, Sierra R, Dimopoulos G, Ramirez A, Lisboa T, et al. Ventilator-associated pneumonia: impact of organisms on clinical resolution and medical resources utilization. *Chest.* 2008;133(3):625-32.
225. Cheng W-L, Hsueh P-R, Lee C-C, Li C-W, Li M-J, Chang C-M, et al. Bacteremic pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Appropriateness of empirical treatment matters. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49(2):208-15.
226. Hedrick TL, McElearney ST, Smith RL, Evans HL, Pruett TL, Sawyer RG. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia caused by non-fermentative gram-negative bacilli. *Surg Infect.* 2007;8(6):589-98.
227. Awad A, Bader-El-Den M, McNicholas J, Briggs J, El-Sonbaty Y. Predicting hospital mortality for intensive care unit patients: Time-series analysis. *Health Informatics J.* 2019
228. Tumbarello M, De Pascale G, Treccarichi EM, De Martino S, Bello G, Maviglia R, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest.* 2013;144(6):1768-75.
229. Lesho E. Role of inhaled antibacterials in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005;3(3):445-51.
230. Yılmaz G, Çaylan R, Ulusoy H, Aydın K, Erciyes N, Köksal İ. Yoğun bakım ünitesinde izlenen ventilatörle ilişkili pnömonilerin değerlendirilmesi. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2004;4(2):131-7.

231. Helmy TA, Shehata SA, Noiem RS. Short-course versus long-course antibiotic therapy for ventilator associated pneumonia a randomized trial. *Am J Res Commun.* 2015;3:111-22
232. Valles J, Pobo A, Garcia-Esquirol O, Mariscal D, Real J, Fernandez R. Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset. *Intensive Care Med.* 2007;33(8):1363-8.



## 8. EKLER

### Ek 1: Çalışma Hasta Formu

YOĞUN BAKIMDA YATAN PNÖMONİ TANILI HASTALARDA BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ  
TEDAVİ SÜRESİ HASTA TAKİP FORMU

HASTANIN ADI-SOYADI	
DOSYA NUMARASI	
CİNSİYET 0-ERKEK/ 1-KADIN	
YAŞ	
PRİMER TANI	
AKCİĞER HASTALIK GEÇMİŞİ VAR MI? 0-AKCİĞER HASTALIĞI YOK /1-KOAH/2-ASTIM/3- BRONŞİEKTAZİ/4-TORAKS TRAVMASI/5-GEÇİRİLMİŞ AKCİĞER CERRAHİSİ/6-DİĞER	
KARDİYAK HASTALIK ÖYKÜSÜ VAR MI? 1-KARDİYAK ARREST,BAŞARILI CPR/2-KAH/3- KALP YETMEZLİĞİ/4- DİĞER	
HT 0-YOK/1-VAR	
DİYABET 0-YOK / 1-VAR	
ÖZGEÇMİŞ (DİĞER)	
HASTANEYE GELİŞ TARİHİ	
YOĞUN BAKIMA GELİŞ TARİHİ	
HASTAYA TANI KONULMA TARİHİ	
HASTAYA VİP TANISI KONULDUĞUNDA KAÇ GÜNDÜR HASTANEDE YATIYOR	
HASTAYA VİP TANISI KONULDUĞUNDA KAÇ GÜNDÜR YOĞUN BAKIMDA YATIYOR	

ENTÜBASYON TARİHİ	
TANI KONULDUĞUNDA HASTA MV'YE KAÇ GÜNDÜR BAĞLI	
HASTAYA TEDAVİ BAŞLANIRKEN TÜPTEN ASPİRASYON SIKLIĞI NASIL (1 AYNI,2 ARTMIŞ)	
TÜPTEN GELEN SEKRESYON KIVAMI (0-SEKRESYON YOK, 1-NORMAL KIVAMDA,2-PÜRÜLAN KIVAMDA)	
ATEŞ VEYA HİPOTERMİ VAR MI	
HASTANIN SANTRAL VENÖZ KATATERİ VAR MI? (VAR İSE GÜNÜ)	
HASTANIN TORAKS TÜPÜ VAR MI 0-YOK 1-GÜNÜ	
TORAKS TÜPÜ KIVAMI 0-YOK 1-SERÖZ 2-HEMORAJİK 3-PÜRÜLAN 4-DİĞER	
HASTANIN İDRAR SONDASI VAR MI? 0-YOK ,VARSA GÜNÜ	
HASTANIN OSKÜLTASYON BULGUSU VAR MI? 0-YOK/1-	



RAL/2-RONKÜS/3-WHEEZİNG/4-FROTMAN/5-KABALAŞMA/6-DİĞER	
HASTA STEROİD ALIYOR MU	
PPI ALIYOR MU?	

PAAC GRAFİSİ 0-ÖZELLİK YOK,1-LOBER KONSOLİDASYON,2-DİFFÜZ KONSOLİDASYON	
KÜLTÜR GÖNDERİLMİŞ Mİ 0-HAYIR, 1-EVET	
MİKROBİYOLOJİK ÖRNEK TİPİ 1-TRAKEAL ASPİRAT 2-KANTİTATİF TRAKEAL ASPİRAT 3-SEMİİNVAZİV BAL 4-BAL	
VİP ETKENİ OLARAK NE ÜREMİŞ?	
KAN KÜLTÜRÜNDE ÜREME VAR MI	
KAN KÜLTÜRÜNDE NE ÜREMİŞ?	
VİP'E İKİNCİL BAKTERİYEMİ Mİ?	
ETKEN OLARAK ALINMIŞ MI?	
İDRAR KÜLTÜRÜNDE ÜREME VAR MI?	
İDRAR KÜLTÜRÜNDE NE ÜREMİŞ?	
ETKEN OLARAK ALINMIŞ MI?	
DİĞER KÜLTÜRLERDE ÜREME VAR MI?	
DİĞER KÜLTÜRLERDE NE ÜREMİŞ?	
ETKEN OLARAK ALINMIŞ MI?	
VİP DIŞINDA BAŞKA BİR ODAKTA ENFEKSİYON TANIMI VAR MI? 0:YOK 1:VAR,KATETER 2:İDRAR 3:DEKÜBİT 4:DİĞER	
BAŞLANILAN TEDAVİ	
BAŞLANILAN REJİMDE COLİSTİN VAR MI? 0-HAYIR 1-EVET	
BAŞLANILAN REJİMDE GLİKOPEPTİT VAR MI? 0-HAYIR 1-VANKOMİSİN 2-TEİKOPLANİN 3-LİNEZOLİD 4-KLİNDAMİSİN	
BAŞLANILAN REJİMDE KİNOLON VEYA AMİNOGLİKOZİT VAR MI? 0-HAYIR/1-AMİKASİN/2-GENTAMİSİN/3-CİPROFLOKSASİN/4-LEVOFLOKSASİN/5-MOKSİFLOKSASİN/6-KLARİTROMİSİN	
TEDAVİ MODİFİYE EDİLDİ Mİ 0-HAYIR 1-EVET	
TEDAVİ KAÇINCI GÜN MODİFİYE EDİLDİ?	
MODİFİYE EDİLEN YENİ REJİM	
MODİFİYE REJİMDE COLİSTİN VAR MI? 0-HAYIR 1-EVET	
MODİFİYE REJİMDE GLİKOPEPTİT VAR MI? 0-HAYIR 1-VANKOMİSİN 2-TEİKOPLANİN 3-LİNEZOLİD 4-KLİNDAMİSİN	
MODİFİYE REJİMDE KİNOLON VEYA AMİNOGLİKOZİT VAR MI? 0-HAYIR/1-AMİKASİN/2-GENTAMİSİN/3-CİPROFLOKSASİN/4-LEVOFLOKSASİN/5-MOKSİFLOKSASİN/6-	

KLARİTROMİSİN	
TİGESİKLİN VERİLDİ Mİ?	
RİFAMPİSİN VERİLDİ Mİ?	
TEDAVİ SÜRESİ	

TANIDAN 2 GÜN ÖNCEKİ ATEŞ				
TANIDAN 1 GÜN ÖNCEKİ ATEŞ				
	1.GÜN	3.GÜN	5.GÜN	7.GÜN
EN YÜKSEK YA DA EN DÜŞÜK ATEŞ				
GKS SKORU				
WBC				
CRP				
SEDİMENTASYON				
PROKALSİTONİN				
KREATİNİN				
GFR				
PA O2/Fİ O2 ORANI				
CPIS SKORU				

TEDAVİ BAŞARILI OLDU MU? 0-HAYIR/1-EVET	
ATEŞ YANITI KAÇINCI GÜN ALINDI	
ÇIKIŞ 0-EKS/1-SERVİSE DEVİR/2-TABURCU/3-SEVK	
YOĞUN BAKIM ÇIKIŞ TARİHİ	
HASTANEDEN ÇIKIŞ TARİHİ	
TEDAVİ SONUNDA YAŞIYOR MU? 0-EKS/1-YAŞIYOR	
14.GÜN YAŞIYOR MU? 0-EKS/1-YAŞIYOR	
28.GÜN YAŞIYOR MU? 0-EKS/1-YAŞIYOR	
İLACA BAĞLI YAN ETKİ	
TEDAVİ SONRASI HASTANEDE KALIŞ GÜN SAYISI	
TEDAVİ SONRASI ANTİBİYOTİKSİZ KALMA GÜN SAYISI	
TEKRAR VİP ATAĞI GEÇİRDİ Mİ?	
TEKRAR VİP ATAĞI GEÇİRDİ İSE İLK ATAK TEDAVİSİ KESİLDİKTEN KAÇ GÜN SONRA GEÇİRDİ?	
MİKROBİYOLOJİK ERADİKASYON	