

**T.C.**  
**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı**

**HASTANEDE GELİŞEN PNÖMONİDE**  
**"KLİNİK PULMONER İNFEKSİYON SKORU" VE**  
**BAZI İNFEKSİYON BELİRTEÇLERİNİN**  
**TANI VE İZLEMDEKİ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Seher SATAR**

**Tez Danışmanı**  
**Doç. Dr. Aysin ŞAKAR COŞKUN**

**Manisa, 2011**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktarırken verdikleri emek, gösterdikleri sevgi ve anlayıştan dolayı değerli hocalarım, Prof. Dr. Arzu YORGANCIOĞLU ve Prof. Dr. Pınar ÇELİK'e,

İhtisasım sırasında pratik bilgi ve deneyimlerinden faydalanıp, öğrenme sürecimi kolaylaştıran, ayrıca tezimin her aşamasında ilgi, yardım ve emeğini benden sakınmayan hocam ve danışmanım Doç. Dr. Ayşın ŞAKAR COŞKUN'a,

Asistanlığın en zor 2 dönemi olan başlangıç ve bitiş zamanlarında, yoğun çalışma temposundan zaman ayırıp bu maratona başarıyla tamamlamam için çaba gösteren hocam Yrd. Doç. Dr. Yavuz HAVLUCU'ya,

Çalışmaya başladığım günden eğitimimi bitirdiğim güne kadar sürekli bilgi ve becerilerinden faydalandığım, mesleksen ve meslek dışı birçok konuda önerilerini benimle paylaşan Uzm. Dr. Aylin ÖZGEN ALPAYDIN'a,

İş yaşantısında karşılaştığım sorunları çözümlerken kendi düşüncelerimi rahatlıkla kendisi ile paylaştığım, bilgi ve deneyimi ile beni doğruya yönlendirerek, özgüvenimi arttıran Uzm. Dr. Tuğba GÖKTALAY'a,

Zorlu asistanlık sürecinde birlikteliğimiz sayesinde engelleri aşmamda bana güç veren, kader arkadaşım Dr. Mine BORA'ya,

Asistanlığım boyunca aynı ortamı paylaştığım ve her zaman en içten desteklerini arkamda hissettiğim asistan arkadaşlarım; Dr. Çayan ALKAÇ, Dr. Işın KONYAR ARSLAN, Dr. Ayşen ÖZ, Dr. Cemile ÇETİNKAYA, Dr. Selim AKDEMİR, Dr. Feride DURMAZ, Dr. Utku DATLI ve Dr. Nazmiye AKİS GÖNEN'e,

Göğüs hastalıklarında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm servis hemşireleri ve personeline,

Bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan, karşılıksız sevgisi ile beni sürekli koruyup kollayan ve şu anda yanımda olamasa da öğrettikleri ile hala yolumu aydınlatan sevgili anneme; yaşantımın her anında sonsuz sabır, sevgi ve candan desteğiyle yanımda olan babama,

Tezim boyunca olduğu gibi, iyi ve kötü her günümde yanımda olan ve bundan sonra da yanımda olacağını bilmekten mutluluk ve huzur duyduğum nişanım ve müstakbel eşim Nuri Çam'a

En içten teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

**Dr.Seher SATAR**

## KISALTMALAR

- APACHE:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation  
**ARDS:** Akut respiratuar distres sendromu  
**BAL:** Bronkoalveoler lavaj  
**BT:** Bilgisayarlı tomografi  
**CRP:** C-reaktif protein  
**DM:** Diabetes mellitus  
**ESBL:** Extended-spektrum  $\beta$ -laktamaz  
**ETA:** Endotrakeal aspirasyon  
**FiO<sub>2</sub>:** İnspire edilen havadaki oksijen fraksiyonu  
**HGP:** Hastanede gelişen pnömoni  
**HGTB:** Hastanede gelişen trakeobronşit  
**HIV:** Human immun deficiency virus  
**HSV:** Herpes simplex virüsü  
**IL-6:** İnterlökin 6  
**IL-1 $\beta$ :** İnterlökin 1 $\beta$   
**KFY:** Korunmuş fırça yöntemi  
**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  
**KPİS:** Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skoru  
**MRSA:** Metisiline dirençli *S. aureus*  
**PaCO<sub>2</sub>:** Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı  
**PaO<sub>2</sub>:** Parsiyel arteriyel oksijen basıncı  
**PCT:** Prokalsitonin  
**PEEP:** Positive end expiratory pressure  
**PNL:** Polimorfonükleer lökosit  
**proADM:** pro – Adrenomedullin  
**proANP:** pro – atrial natriüretik peptid  
**SaO<sub>2</sub>:** Arteriyel oksijen satürasyonu  
**SAPS:** Simplified Acute Physiology Score  
**SBİP:** Sağlık bakımıyla ilişkili pnömoni

**SIRS:** Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu  
**SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment  
**TGP:** Toplumdan Gelişen Pnömoni  
**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekrozis faktör- $\alpha$   
**TTD:** Türk Toraks Derneği  
**TTİA:** Transtorasik ince iğne aspirasyonu  
**VATS:** Videotorakoskopi yardımcı akciğer cerrahisi / Video-Assisted  
Thoracic Surgery  
**VİP:** Ventilatör ilişkili Pnömoni  
**VİSA:** Vankomisin-intermediate S.aureus  
**VİTB:** Ventilatörle ilişkili trakeobronşit  
**VRSA:** Vankomisin dirençli S.aureus

## İÇİNDEKİLER

|  |              |
|--|--------------|
| <b>I. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                        | <b>1-2</b>   |
| <b>II. GENEL BİLGİLER</b>                      | <b>3</b>     |
| <b>II.1.Hastanede gelişen pnömoni</b>          | <b>3</b>     |
| <b>II.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji</b>          | <b>3-5</b>   |
| <b>II.1.2. Patogenez</b>                       | <b>5-6</b>   |
| <b>II.1.3. Etken mikroorganizmalar</b>         | <b>6-9</b>   |
| <b>II.1.4. Risk faktörleri</b>                 | <b>9-13</b>  |
| <b>II.1.5. Klinik yaklaşım ve tanı</b>         | <b>13-17</b> |
| <b>II.1.6. Sınıflama</b>                       | <b>17-18</b> |
| <b>II.1.7. Tedavi</b>                          | <b>19-24</b> |
| <b>II.2. HGP’de tanı ve izlem belirteçleri</b> | <b>24</b>    |
| <b>II.2.1. Klinik skorlama sistemleri</b>      | <b>24-28</b> |
| <b>II.2.2. KPİS</b>                            | <b>29-31</b> |
| <b>II.2.3. İnfeksiyon belirteçleri</b>         | <b>31-33</b> |
| <b>II.2.4. C-reaktif protein</b>               | <b>34-35</b> |
| <b>II.2.5. Prokalsitonin</b>                   | <b>35-39</b> |
| <b>III. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                    | <b>40-47</b> |
| <b>IV. BULGULAR</b>                            | <b>48-58</b> |
| <b>V. TARTIŞMA</b>                             | <b>59-69</b> |
| <b>VI. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>                   | <b>70-71</b> |
| <b>VII. ÖZET</b>                               | <b>72-73</b> |
| <b>VIII. İNGİLİZCE ÖZET</b>                    | <b>74-75</b> |
| <b>IX. KAYNAKLAR</b>                           | <b>76-91</b> |
| <b>X. EKLER</b>                                | <b>92-96</b> |

## I.GİRİŞ VE AMAÇ

Hastanede gelişen pnömoni (HGP); genellikle hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ve hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni olguları ile hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanır (1,2).

HGP etiolojisinde yer alan mikroorganizmalar, altta yatan hastalık, risk faktörlerinin varlığı ve pnömoninin ortaya çıkış süresi ile değişebilmektedir.

HGP, üriner infeksiyonlardan sonra en sık nozokomial infeksiyon olmakla birlikte; mortalitesi en yüksek nozokomial infeksiyondur.

HGP'de erken ve uygun tedavi yaklaşımı mortalitenin azaltılmasında etkilidir. Bu nedenle en kısa sürede etiyolojik tanı için gereken örnekler alındıktan sonra uygun ampirik tedavinin başlanması gerekir. Ampirik tedavi başlandıktan sonra balgam kültürü sonucuna göre gerekirse antibiyotik tedavisinde değişiklik yapılabilir.

HGP tanı ve izleminde bazı infeksiyon belirteçleri faydalı olabilir (3). Başlangıç C-reaktif protein (CRP) değerinin takipte azalması iyi prognostik kriter olarak değerlendirilmektedir. Prokalsitonin (PCT), HGP'nin tanısı ve prognozu değerlendirmede yararlı bir belirteç olarak bildirilmektedir (3).

Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skoru (KPİS) ise, HGP'nin bir alt grubu olan Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) tanısını kolaylaştırmak ve antibiyotik tedavisine yön vermek amacıyla geliştirilmiş, 6 tane klinik ve laboratuvar veriyi içeren genel bir skora sistemidir. KPİS vücut ısısı, lökosit değeri, akciğer grafi bulguları, sekresyon varlığı, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı ve balgam kültürünü içerir. Türk Toraks Derneği (TTD) Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu'nda HGP'de KPİS'in tanı ve tedavi izlemindeki yeri konusunda çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (4).

Bu çalışmanın amacı, TTD 2009 Uzlaşı Raporu'ndaki tanı kriterlerine göre HGP tanısı alan hastalarda, tanı anında ve kontrolde KPİS, CRP ve PCT düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, bu parametrelerin tedavi ve kısa dönem mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

## **II. GENEL BİLGİLER**

### **II.1.Hastanede Gelişen Pnömoni**

#### **II.1.1.Tanım ve epidemiyoloji**

HGP; genellikle hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ve hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni olguları ile, hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanır (1,2).

Akciğer grafisinde yeni ya da ilerleyici infiltrasyon saptanan hastada aşağıdakilerden iki veya daha fazlası varsa HGP düşünülmelidir (4).

- >38° C ateş
- Lökositoz ya da lökopeni
- Pürülan sekresyon
- Oksijenizasyonda azalma

Hastaneye yatıştan itibaren ilk 4 gün içerisinde oluşan pnömoniler “erken”, 5. gün ve sonrasında ortaya çıkanlar “geç” pnömoniler olarak tanımlanırlar (1). Son yıllarda HGP başlığı altında temel tanı ve tedavi yaklaşımları açısından HGP’den farklılık göstermeyen ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), sağlık bakımıyla ilişkili pnömoni (SBİP), hastanede gelişen trakeobronşit (HGTB), ventilatörle ilişkili trakeobronşit (VİTB) gibi yeni kavramlar tanımlanmıştır.

VİP; entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömonidir (4).



SBİP'ye ait yayınlar sınırlıdır. Ancak tanı ve tedavilerinin HGP'de tanımlananlar gibi yapılması önerilmektedir. Aşağıdaki özelliklerden birine sahip kişilerde gelişen pnömonilerdir (1).

- Son 90 gün içinde iki gün veya daha fazla hastanede yatma
- Sağlık bakımı için uzun süreli bakım evinde kalma
- Evde infüzyon tedavisi (antibiyotik dahil)
- Evde bası yarası bakımı yapılması
- Son 30 gün içinde hemodiyaliz merkezine tedavi amaçlı devam etme
- Aile bireylerinde çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu varlığı

HGTB; 48–72 saattir hastanede yatan hastalarda; akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın başka nedene bağlı olmayan; vücut ısısının  $> 38^{\circ}\text{C}$ , pürülan balgam, lökositöz ya da lökopeni kriterlerinden ikisinin varlığı durumudur (1).

VİTB; 48–72 saattir ventilatöre bağlı hastalarda; akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın başka nedene bağlı olmayan, vücut ısısının  $> 38^{\circ}\text{C}$ , pürülan balgam, lökositöz ya da lökopeni kriterlerinden ikisinin varlığı durumudur (1).

Ülkemizde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde HGP'nin bütün dünyada olduğu gibi hastane enfeksiyonları içinde 2. veya 3. sıklıkta olduğu görülmektedir (5–14). Hastanede yatan hastalar arasında %0,5–2 oranında görülür. Dünyada hastane enfeksiyonları içindeki HGP oranı %15 düzeyinde bildirilirken, ülkemizdeki veriler %11–30 arasında (ortalama %19) olduğunu göstermektedir (6–15). Ancak, hastanın hastanede bulunduğu kliniğe göre sıklığı değişebilmektedir. Yoğun bakım birimlerinde tedavi edilen hastalarda HGP görülme sıklığı 5–10 kat fazla olup, ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran 20 kata ulaşmaktadır (16). Farklı araştırma sonuçlarına göre ventilatör tedavisi gören hastaların %28-85'inde VİP gelişebilmektedir (17–23). Yoğun

bakımda kalış süresi dikkate alındığında 1000 hasta yatış gününde 12.5, ventilatöre bağlanan hastalarda 1000 ventilatör gününde 2.5–39 (24–25); ülkemizde yapılmış çok merkezli çalışmalarda ise 1000 ventilatör gününde 16.4–26.5 olarak bildirilmektedir (21,24,26).

Hastanede gelişen infeksiyonlar arasında en sık mortalite nedeni pnömonilerdir. Ülkemizde HGP saptanan olgularda kaba mortalite oranı %30–87 arasında değişmektedir (20,21,27). Bu oran pnömoneye bağlı mortaliteyi göstermemekle birlikte yapılan bir çalışmada pnömone gelişmesinin yoğun bakım birimi hastalarında mortaliteyi 3 kat artırdığı gösterilmiştir (28). Bakteriyemi gelişen olgularda, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* gibi sorun bakterilerle oluşan pnömonilerde, yaşlı hastalarda (>60 yaş), uygunsuz antibiyotik kullananlarda ve VİP'lerde doğrudan pnömoneye bağlı mortalite oranı daha da artmaktadır (1,2,29,30).

HGP'de yeni ortaya çıkan semptom ve bulguların pnömoneye bağlı olup olmadığının anlaşılması ve hastalık şiddetinin belirlenmesi önemlidir (4). Tanı zorluğu, gereksiz antibiyotik kullanımına ve bunun sonucunda da antibiyotiklere dirençli bakteri infeksiyonu riski, toksisite ve tedavi maliyetinde artışa neden olmaktadır. Öncelikle infeksiyöz ve noninfeksiyöz patolojiler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu nedenle tanı için tek başına klinik değerlendirme yeterli değildir ve laboratuvar verilerine de gerek duyulmaktadır (4).

### **II.1.2. Patogenez**

Alt solunum yolu infeksiyonu gelişebilmesi için, alt solunum yollarına yeterli miktarda virülan mikroorganizmanın ulaşması ve konak savunmasında bozulmanın da bu duruma eşlik etmesi gerekmektedir. HGP'de ise; genellikle hastaneye yatışın ilk 48 saatinde, hastanın normal üst solunum yolları florasının hastanedeki dirençli mikroorganizmalar ile yer değiştirmesi ve bu mikroorganizmaların aspirasyonu söz konusudur.

HGP oluşumunda mikroorganizmalar alt solunum yollarına başlıca üç yoldan ulaşmaktadır.

- 1) Orofarinkste kolonize mikroorganizmaların aspirasyonu
- 2) İnhalasyon yolu
- 3) Hematojen yol

Orofarinksteki mikroorganizmaların aspire edilebilmesi için konağa ait bazı faktörler gerekmektedir. Hastanın bilinç düzeyindeki değişiklikler, solunum sistemine uygulanan invazif girişimler, mekanik ventilasyon, gastrointestinal sistemin invazif girişimleri ve cerrahi girişimler bunların başında gelmektedir. Entübe hastalarda, tüpün balonunun kenarından oluşan mikroaspirasyonlar HGP gelişiminde önemlidir (29,30). Bakıma muhtaç hastalarda ve yoğun bakım hastalarında hastanın kendisi veya sağlık personeli aracılığıyla rekto-pulmoner kontaminasyon, kolonizasyon HGP olasılığını arttırır.

Kontamine solunum cihazları, entübasyon tüpleri ve nebulizasyon cihazlarından kaynaklanan 5 µm'den küçük ve mikroorganizmalar içeren partiküllerin inhalasyon yolu ile alt solunum yollarına ulaşması sonucu da HGP gelişebilmektedir.

Hematojen yol nadirdir; flebit, endokardit gibi başka bir infeksiyon odağından bakteriyemi ile etkenler alt solunum yollarına ulaşarak HGP oluşturabilir. İmmüsupresyon, kanser ve geniş yanıklarda gastrointestinal sistemdeki bakterilerin translokasyonu, bakteriyemi sonucunda HGP gelişimine yol açabilir (30).

### **II.1.3. Etken mikroorganizmalar**

Erken pnömonilerde (hastaneye yatıştan itibaren ilk 4 gün içinde oluşan pnömoniler) temel etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*'tur.

Geç pnömonilerde (hastaneye yatıştan itibaren 5. gün ve sonrasında gelişen pnömoniler) ise %55-85 oranıyla ilk sıralarda *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. gibi gram negatif etkenler yer alırken, gram pozitif koklar; özellikle de *S. aureus* olgularının %20-30'unda etken olarak görülmektedir (17). Bunların önemli bir kısmı metisiline dirençli kökenlerdir (Metisiline dirençli *S. aureus*; MRSA).

İnfluenza virus infeksiyonu, koma, kafa travması, merkezi sinir sistemi cerrahisi, diabetes mellitus, renal yetersizlik gibi risk faktörlerinin varlığında *S. aureus* sıklığı artmaktadır (1,31).

Ülkemizde elde edilen sürveyans verilerine göre yoğun bakım infeksiyonlarının yaklaşık %5-10'unda etken olduğu saptanan *S.aureus* suşlarının %60-95'ini metisiline dirençli (penisilinaza dayanıklı penisilinlere direnç, metisilin direnci olarak ifade edilir) suşlar oluşturmaktadır. Diğer gelişmekte olan ülkelerde de benzer sonuçlar söz konusudur (26,32,33). Stafilokoklarda metisilin direnci tedaviyi etkileyen bir özelliktir. Metisilin dirençli kökenlerin duyarlılık testlerinde vankomisin, teikoplanin ve linezolid duyarlılık sonuçları mutlaka bildirilmelidir. Dünyada klinik izolatlardan elde edilen vankomisin-intermediate *S.aureus* (VISA) (MİK=8–16 mg/L) ve vankomisin dirençli *S.aureus* (VRSA; MİK=32–1024 mg/L) suşlarının hiçbirisi solunum örneklerinden izole edilmemiştir. Linezolid direnci de nadir olmakla birlikte söz konusu olabilir (1).

Özellikle geç başlangıçlı HGP olgularında çoklu dirençli gram (-) basiller etyolojik etkenler arasında sıklıkla görülmektedir. Enterik bakterilerden *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. etyolojide ön planda yer almaktadır. Yine geç başlangıçlı HGP olgularında çoklu dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* kökenleri de sıkça görülen ve tedavi sorunları yaşanan diğer patojenlerdir. Bu kökenlerde yüksek oranda extended-spektrum  $\beta$ -laktamaz (ESBL) ve artan oranda

karbapenemaz enzimlerinin bulunması seçeneklerin oldukça daralmasına, tedavide başarısızlıklara yol açmaktadır.

*Acinetobacter* türleri ülkemizde yoğun bakım infeksiyonlarına, özellikle ventilatörle ilişkili pnömonilere sebep olan sorun bakterilerdendir (34). Sulbaktam kombinasyonları ve karbapenemler tedavide kullanılması önerilen etkin antibiyotikler olmakla beraber son yıllarda bu ilaçlara da yüksek oranda direnç görülmektedir (35). Karbapenemlere ve geniş spektrumlu sefalosporinlere, penisilinlere direnç plazmid üzerinde veya transpozonlarla yayılan veya yapısal beta-laktamazlar sebebi ile olmaktadır (36,37).

HGP, SBİP ve özellikle VİP'lerde birden fazla etken sözkonusu olabilir (1,11,20,21,31,38–46). Anaerop etkenler ise özellikle orotrakeal olarak entübe edilen hastalarda ve ilk 5 günde gelişen VİP'lerde daha sık olarak saptanmıştır (38–40). Su kaynaklarında *Legionella pneumophila* saptanan hastanelerde ayırıcı tanıda *Legionella* pnömonisi düşünülmelidir, ayrıca immunsuprese hastalar (organ transplantı olanlar, HIV+ olanlar gibi), diabetes mellitus (DM), altta yatan akciğer hastalığı olanlar ve son dönem böbrek hastalığı olanlarda da akla gelmelidir.

Ülkemizde de benzer etken dağılımı izlenmektedir (17,6,11,16,20,21,27,44,47–50). Her hastanenin hatta hastane içindeki değişik birimlerin etken dağılımı farklılık gösterebilir. Ayrıca direnç dağılımının da farklı olabileceği bilinmelidir. Bu mikroorganizmaların antimikrobiyallere direnç oranları ülkemizde genel olarak yüksektir (17,20,22,44,50). *Candida* türleri ve *Aspergillus fumigatus* gibi mantarlarca oluşturulan HGP; organ transplantasyonu yapılmış, immunsuprese veya nötropenik hastalarda daha sık, bu grup hastalar dışında da nadiren görülebilir. Nötropenik hastalar dışında bronkoskopik veya non-bronkoskopik alt solunum yolu örneklerinde *Candida* spp. üremesi sıklıkla kolonizasyonu yansıtır (51,52).

Virüslerin nozokomiyal pnömonideki rolünü belirlemek güç olmakla birlikte muhtemelen kısıtlıdır. Herpes simplex virüsü (HSV) ventilatöre bağlı hastaların alt solunum yolu örneklerinde yüksek oranda saptanmaktadır, bu en çok ağır derecede hasta bireylerde görülmektedir ve muhtemelen immüsupresyona bağlı reaktifasyonla ilişkilidir. HSV infeksiyonunun varlığında klinik seyir daha ağır olmakla birlikte, bu kötüleşmeye HSV'nin katkıda bulunup bulunmadığı açık değildir (53). Benzer şekilde, antijenemi ile birlikte sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu, persistan ateşi olan ve bakteriyolojik kültürleri negatif ağır derecede hasta bireylerin %17'sinde saptanmıştır (54). Son olarak bir çalışmada klinik viral hastalığı olmayan 50 hastanın bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvılarında adenovirüs varlığı saptanmıştır; yine virüs yükünün immüsuprese hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür (55).

#### **II.1.4. Risk faktörleri**

HGP'nin risk faktörleri 3 ana grupta incelenebilir.

- 1) HGP gelişimine yol açan risk faktörleri
- 2) HGP'de mortaliteyi arttıran risk faktörleri
- 3) HGP'de etken olarak çok ilaca dirençli mikroorganizmalarla karşılaşılmasında rol oynayan risk faktörleri

#### **1) HGP gelişimine yol açan risk faktörleri (1,2,56-58) :**

HGP gelişimine yol açan risk faktörleri hastaya bağlı risk faktörleri (1,2), infeksiyon kontrolü ile ilişkili faktörler, girişimlere bağlı faktörler ve etkene ait faktörler olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1) (4).

**Tablo 1:** HGP gelişimine yol açan risk faktörleri (4)

|   |
|---|
| <p><b>Hastaya bağlı risk faktörleri (1,2)</b></p> <p><b>a.</b> Akut veya kronik hastalığa bağlı konak savunma mekanizmalarının zayıflaması</p> <p>(Koma, malnütrisyon, uzun süre hastanede kalma, hipotansiyon, metabolik asidoz, sigara, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), kistik fibrozis, bronşektazi, diabetes mellitus, alkolizm, solunum yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, santral sinir sistemi patolojileri)</p> <p><b>b.</b> İleri yaş ( &gt;60 yaş)</p>                           |
| <p><b>İnfeksiyon kontrolü ile ilişkili faktörler</b></p> <p><b>a.</b> Hastane infeksiyonu kontrolüne yönelik genel kurallara uyulmaması</p> <p><b>b.</b> Hastane personelinin elleri ile kontaminasyon</p> <p><b>c.</b> Kontamine solunumsal tedavi araçlarının kullanımı</p>   |
| <p><b>Girişimlere bağlı faktörler</b></p> <p><b>a.</b> Medikal tedaviye bağlı risk faktörleri</p> <p>(Sedatifler, kortikosteroid, sitostatik ajanlar, antasitler ve H2 reseptör blokerleri, önceden antibiyotik kullanımı, total parenteral beslenme)</p> <p><b>b.</b> İnvazif girişimlere bağlı risk faktörleri</p> <p>(Torakoabdominal cerrahi, uzamış ve komplike girişimler, endotrakeal tüp, nazogastrik sonda ile enteral beslenme uygulanması ve bu uygulamaların supine pozisyonda yapılması)</p> |
| <p><b>Etkene ait faktörler</b></p> <p>Çoklu antibiyotik direnci gösteren bakterilerin varlığı</p>   |

## 2) HGP'de mortaliteyi arttıran risk faktörleri (59-64) :

- a. HGP'nin uygun olmayan antibiyotikle tedavisi
- b. Önceden antibiyotik kullanımı
- c. Pnömoni gelişmeden önce hastanede yattığı süre veya yoğun bakımda kalma
- d. Uzamış mekanik ventilasyon
- e. Yüksek riskli patojenlerle infeksiyon
  - *P.aeruginosa*
  - *Acinetobacter* spp.
  - *Stenotrophomonas maltophilia*
  - *S. aureus* (metisiline dirençli) MRSA
- f. Multilober ve/veya bilateral pulmoner infiltratlar
- g. Altta yatan hastalığın ciddiliği, APACHE II, SAPS
- h. Ağır sepsis/septik şok, multiorgan disfonksiyon sendromu (MODS)  
(Tablo 2)
- i. İleri yaş (>65)
- j. Solunum yetersizliğinin ağırlaşması ( $PaO_2/FiO_2 < 240$ ) (59)



**Tablo 2:** Sepsis, ağır sepsis, septik şok ve MODS ölçütleri (4)

|  |
|--|
| <p><b>Sepsis</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Vücut sıcaklığı <math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math> (hipertermi) veya <math>&lt;36^{\circ}\text{C}</math>(hipotermi) olması</li><li>2. Kalp atım hızı <math>&gt;90/\text{dakika}</math> olması</li><li>3. Solunum sayısı <math>&gt;20/\text{dakika}</math> veya <math>\text{PaCO}_2 &lt; 32 \text{ mmHg}</math> olması (takipne)</li><li>4. Periferik kanda beyaz küre sayısının milimetreküpte <math>&gt;12000</math> (lökositoz) veya <math>&lt;4000</math> (lökopeni) olması veya genç şekiller <math>&gt;\%10</math> olması.</li></ol> <p>Yukarıdaki ölçütlerden en az 2 tanesi ile birlikte infeksiyon varlığında sepsis söz konusudur. İnfeksiyon olmadan yukarıdaki ölçütlerden en az 2 tanesi olduğunda “sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)” olarak adlandırılır.</p> |
| <p><b>Ağır Sepsis</b></p> <p>Sepsisli bir hastada aşağıdaki ölçütlerden en az 1 tanesi bulunduğu anda, ağır sepsisten söz edilir.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Hipotansiyon (sistolik kan basıncının <math>90 \text{ mmHg}</math>'nin altına düşmesi veya var olan kan basıncının <math>40 \text{ mmHg}</math>'den fazla düşmesi)</li><li>2. Perfüzyon bozuklukları (oligüri, konfüzyon gibi)</li><li>3. Organ disfonksiyonları</li></ol>  |
| <p><b>Septik şok</b></p> <p>Uygun ve yeterli sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon varlığı ve perfüzyon bozukluklarının (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklikler, vb. ) eşlik etmesidir. İnotrop veya vazopressör altında normotansif hastalar da bu gruba girerler.</p>   |
| <p><b>Multi organ disfonksiyon sendromu (MODS)</b></p> <p>Akut bir hastada homeostazın girişimsiz sürdürülemez düzeye gelmesine neden olan organ fonksiyon bozukluklarının varlığı.</p>  |

**3) Yüksek riskli çok ilaca dirençli \* bakterilerle HGP gelişimine yol açan risk faktörleri (47-52,56-58,60-67) :**

(*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. maltophilia*, MRSA)

- a. Son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı
- b. Hastaneye yatışın 5. günü veya sonrasında pnömoni gelişmesi
- c. Toplumda ya da hastanın tedavi edildiği birimde yüksek antibiyotik direnci olması
- d. Bağışıklığı baskılayıcı tedavi ve/veya hastalık
- e. SBİP kriterleri olması

\*İki ve daha fazla gruptan antibiyotiğe direnci ifade eder (Örnek: penisilinler ve sefalosporinler).

**II.1.5. Klinik yaklaşım ve tanı**

HGP'nin klinik tanısı oldukça güçtür. Bazen pnömoni varlığında infeksiyon bulguları görülmeyebileceği gibi, bazı infeksiyon dışı durumlarda pnömoni klinik bulgularına rastlanılabilmektedir. Bu yüzden, yeni ortaya çıkan semptom ve bulguların pnömoniye bağlı olup olmadığının ortaya çıkarılması, pnömoni olanlarda etken patojenin tanımlanması ve hastalığın şiddetinin saptanması çok önemlidir. HGP tanısında tek başına klinik değerlendirme yeterli olmayabilir. Etyolojik tanı için bakteriyolojik incelemeler, solunum örneklerinin mikroskopik incelemesi yanı sıra kalitatif ve kantitatif kültür yöntemleri de gereklidir. Ayrıca pnömoni tanısını hızlandırmak için ve antibiyotik kullanım süresini kısaltmak için bazı belirteçlerin (biomarkerlar) değerlendirilmesi HGP'ye klinik yaklaşımda yararlıdır.

HGP düşünülen olgularda dikkatli bir öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Her hastaya mutlaka akciğer filmi çekilmelidir.

Akciğer grafisinde plevral sıvı şüphesi durumunda toraks ultrasonografisi; nodüler lezyon, bronşektazi, kistik fibroz gibi akciğer hastalığı varlığında ya da tedaviye yanıtız, tanı konamayan olgularda ve yoğun bakım olgularında toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) tetkiki düşünölmelidir. Ayrıca mekanik ventilasyon uygulanan hastalardaki pnömoni tanı ve ayırıcı tanısında; noninfeksiyöz nedenlerin ayırt edilmesi, ARDS ve komplikasyonların değerlendirilmesinde de toraks BT yararlı olabilir.

HGP'nin bir formu olan VİP'in, tanısı oldukça zordur ve uygun tanı stratejisi için tam bir görüş birliği yoktur. Yukarıda HGP tanısı için kullanılan dört ölçüt birlikte bulunduğu zaman özgülük yüksektir; fakat duyarlılık klinik olarak kabul edilemeyecek sınırların (%50'nin) altına düşebilir. Ayrıca VİP hastalarının 1/3'ünde infeksiyon dışı etyolojiler söz konusudur. Bu nedenlerle ek tanı yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır (68).

Otopsi çalışmalarında; klinik ve radyolojik ölçütler ile VİP tanısı konulan hastaların %29-62'sinde yanlış tanı konulduğu saptanmıştır (69,70).

HGP'de arter kan gazı tetkiki veya nabız oksimetresi (pulse oksimetre) ile arteriyel oksijen saturasyonu (SaO<sub>2</sub>) takibi klinik pnömoni tanısında ve izleminde katkı sağlayabilir (1,68). Etiyolojik tanı amacı ile ilk aşamada balgam, plevra sıvısı, derin trakeal aspirasyon örnekleri ve 30-60 dk arayla iki ayrı odaktan iki kez kan kültürü alınmalıdır. Pnömoniyeye eşlik eden bakteremi gösterilir ise, komplikasyon olasılığının yüksek olduğu düşünölmelidir. Kan kültürü pozitif ise ayırıcı tanıda başka infeksiyon odağı elimine edilmelidir.

Balgamın direkt bakısı ve kültür incelemeleri *Mycobacterium tuberculosis* ve *Legionella* spp. gibi sınırlı mikroorganizmalar için güvenilir sonuç verebilir. Ancak diğer mikroorganizmalar için tanı değeri sınırlıdır çünkü infeksiyon bölgesinden alınmamış olabileceği gibi alınma sırasında üst solunum yolu florası ile kontamine olabilir. Bu yüzden solunum yolu

örneklerinin niteliği son derece önemlidir. Direkt bakıda skuamöz epitel hücre oranının yüksek olması örneklerin üst hava yolu sekresyonlarıyla kontamine olduğunu düşündürür.

Balgam örneği bol su ile ağız temizliği ve gargara yapıldıktan sonra alınmalıdır. Elde edilen örnek bekletilmeden incelenmelidir. İncelenmeye elverişli bir örnek olabilmesi için, balgamın mikroskopisinde küçük büyütme objektifle (10x) görülen yassı epitel hücre sayısının 10'dan az olması gerekir. Polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısı 25'in üzerinde ise bu örneğin alt solunum yollarını temsil eden kaliteli bir balgam örneği olduğu kabul edilir. Sonuç olarak hastadan uygun şekilde alınan balgam veya trakeal aspiratın gram boyalı preparatında PNL ve makrofajların yanı sıra bakterilerin de görülmesi, kültürde üretilen mikroorganizmanın etken olarak kabul edilmesini kuvvetle destekler.

Son 72 saatte antibiyotik değişikliği yapılmayan entübe hastalarda endotrakeal aspiratta (ETA) bakteri ve inflamatuvar hücre görülmemesi güçlü negatif prediktif değere sahiptir. Ancak, nötroopenik olgularda ve *Legionella* infeksiyonlarında nötrofil sayısının az olabileceği de unutulmamalıdır (1,71).

Trakeal aspirasyon örneklerinin gram boyaması ve basit kültürleri ile elde edilen sonuçların güvenilirliği kolonizasyon nedeni ile düşük olması sebebiyle kantitatif kültür yapılmalı ve eşik değeri  $10^5$ - $10^6$  cfu/mL üzerindeki üremeler anlamlı kabul edilerek, bu eşik değerlerin üzerindeki üremeler infeksiyon lehine yorumlanmalıdır (18,72,73). Kalitatif kültürlerin negatif prediktif değeri yüksek olduğu için, antibiyotik tedavisi almayan bir hastada üreme olmaması stafilokok infeksiyonlarını ekarte edebilir (69). *Legionella* şüphesi olan olgularda serolojik tanı ve idrarda antijen aranması yöntemleri kullanılmalıdır.

Kültür sonuçlarını değerlendirirken akciğerdeki infeksiyonu kolonizasyondan ayırabilmek için örnek alınımında bronkoskopik veya nonbronkoskopik yöntemler de kullanılabilir. Bronkoskopik olarak en sık alınan örnekler teleskopik kateter ile korunmuş bronkoalveoler lavaj (BAL), standart BAL ve korunmuş fırça yöntemidir (KFY). Nonbronkoskopik olarak alınan örnekler arasında ise yine BAL ve endotrakeal aspirasyon (ETA), transtorasik ince iğne aspirasyonu (TTİA) ve akciğer biyopsisi (VATS ya da torakotomi ile) gibi invazif tanı yöntemleri yer alır; ancak bunların algoritmadaki yeri ve uygulama zamanı tartışmalıdır. Hastanın entübe olup olmamasına göre yöntem seçilir ve ilgili birimlerin en iyi uygulayabildikleri, alınan materyali değerlendirebildikleri yöntemler öncelikle tercih edilmelidir.

Yapılan çalışmalarda KFY ve BAL örneklerinin kantitatif kültürleri arasında tanı koydurma açısından anlamlı fark bulunmadığı gibi bronkoskopik ya da nonbronkoskopik yöntem ile alınmaları arasında da fark görülmemiştir (74). ETA ile yapılan çalışmalarda ETA örneklerinin tanıda duyarlılığının yüksek ancak özgüllüğünün düşük olduğunu ve hasta yönetimine katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca ne HGP ne de VİP tanısında ETA örneklerinin mikroskopik incelemesi gibi kalitatif/kantitatif kültürleri de yararlı bulunmamıştır. Bu yüzden ETA kültürleri VİP tanısında tek başına kullanılmamalıdır (74).

Erken başlangıçlı, ağır olmayan HGP'lerde morbiditeyi artırması nedeni ile invazif tanı girişimlerinin kullanılmasından kaçınılmalıdır. Buna karşın geç başlangıçlı ağır ve VİP'de risk/yarar oranı göz önüne alınarak kullanılabilirler. Klinik bulgular ve birinci aşama tanı yöntemlerine dayanarak başlanan ampirik tedavi ile başarılı olunamayan olgularda olanaklar ölçüsünde invazif tanı yöntemlerine başvurulmalıdır. Elde edilen materyaller 1/2 saat içerisinde laboratuvara ulaşmalı ve en kısa zamanda gram boyaması, kültür ve/veya kantitatif kültürleri yapılmalıdır. KFY ve BAL'ın kantitatif kültürlerinde sırasıyla  $10^3$  ve  $10^4$  cfu/mL üzerindeki değerler anlamlı kabul edilmelidir. Bu değerlere göre yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri

sırasıyla %91-%78 ve %82 - %84 olarak rapor edilmektedir. Maliyet/yarar oranı dikkate alındığında standart BAL öncelikle tercih edilmelidir (75-79).

Antibiyotik tedavisi altındaki bir hastada KFY için kullanılan eşik değerler yanıltıcı olabilir ve gerçek bir HGP olgusu atlanabilir (80). Sitospin-akridin oranj boyama yöntemi kullanılarak solunum yolu sekresyonlarında hücre içi bakteri değerlendirilebilir. BAL'da hücre içi bakteri görülmesi değerli ve özgüllüğü arttıran (%87-100) bir bulgu olmasına rağmen duyarlılığı oldukça değişkendir (%37-100) (69). İnvazif tanı yöntemleri arasında yer alan TTİA ve akciğer biyopsisi dışında kalan yöntemlerde az da olsa kontaminasyon riski vardır. TTİA duyarlılığı mekanik ventilasyon uygulanmayan hastalarda %60, mekanik ventilasyondaki hastalarda ise %40 olarak bildirilmektedir (81,82). Ancak invazif mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pnömotoraks riski nedeniyle TTİA'dan kaçınılmalıdır.

### **II.1.6. Sınıflama**

HGP altta yatan sebepleri, etyoloji ve gelişen komplikasyonları nedeniyle homojen bir hastalık değildir. HGP prognozunda en önemli faktör, erken ve uygun olarak başlanan ampirik antibiyotik tedavisidir. Ampirik tedavi ise HGP'nin erken veya geç dönemde başlaması, altta yatan risk faktörleri ve pnömoninin ağırlığına göre şekillendirilmelidir. Ampirik tedavinin düzenlenmesinde her birim, kendi mikrobiyolojik verilerini temel almalıdır. Türk Toraks Derneği'nin 2002'de yayınlanan rehberindeki sınıflama 2009 yılındaki yeni uzlaşma raporunda da korunmuştur (4).

Gruplara göre sık görülen etkenler Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3:** Gruplara göre en sık etkenler (4)

A: Yüksek riskli çok ilaca dirençli bakteri infeksiyonu olasılığı

B: Mortaliteyi arttıran diğer durumlar

C: SBİP kriterleri

| <u>Grup 1</u><br>(başlangıç: ilk 4 gün)<br>(A, B, C yok)   | <u>Grup 2</u><br>(başlangıç: ≥5 gün)<br>(A, B, C yok)   | <u>Grup 3</u><br>(başlangıç: erken / geç)<br>(A, B, C'den ≥1'i var)  |
|--|---|--|
| Temel etkenler:<br><i>S.pneumoniae</i><br><i>H.influenza</i><br><i>M.catarrhalis</i><br><i>S.aureus</i> (metisiline duyarlı) | Temel etkenler<br>+<br><i>Enterobacter spp.</i><br><i>K.pneumoniae</i><br><i>S.marceses</i><br><i>E.coli</i><br>Diğer gram (-) çomaklar | Temel etkenler<br>+<br>Grup 2 etkenleri<br>+<br><i>P.auroginosa</i><br><i>Acinetobacter spp.</i><br><i>S.aureus</i> (metisiline dirençli)*<br><i>K.pneumoniae</i><br><i>S.maltophila</i> |

\*: İnfluenza virus infeksiyonu, koma, kafa travması, merkezi sinir sistemi cerrahisi, diabetes mellitus, renal yetmezlik gibi patolojiler *S.aureus* enfeksiyonu için risk faktörleridir. Bu risk faktörlerini içeren hastada önceden önceden antibiyotik kullanım öyküsü de varsa MRSA akla gelmelidir.

### II.1.7. Tedavi

Grup 1 olguların (monoterapi); <sup>1</sup>Ampisilin-sulbaktam/Amoksisilin-klavulonat veya Sefuroksim/Seftriakson veya Levofloksasin/Moksifloksasin<sup>2</sup> ile,

Grup 2 olguların (monoterapi); Ampisilin-sulbaktam veya Seftriakson/Sefotaksim veya Ofloksasin veya Solunum yolu kinolonları<sup>2</sup> veya Piperasilin-tazobaktam<sup>7</sup> ile,

Grup 3<sup>3</sup> olguların (monoterapi/kombine<sup>4</sup>); Piperasilin-tazobaktam veya Seftazidim, Sefepim, Sefoperazon-sulbaktam veya İmipenem/Meropenem<sup>5</sup> ± Amikasin ya da Siprofloksasin'den biri ya da Kolistin<sup>6</sup> (MRSA'ya özgü risk faktörü varsa ampirik tedaviye Linezolid<sup>8</sup>/Teikoplanin/Vankomisin eklenmeli) ile tedavi edilmeleri önerilir (Tablo 4).



**Tablo 4:** HGP’de gruplara göre tedavi şeması (4)

| <b>Grup 1</b><br>(monoterapi)  | <b>Grup 2</b><br>(monoterapi)   | <b>Grup 3</b><br>(monoterapi/kombine <sup>4</sup> )   |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <sup>1</sup>Ampisilin-sulbaktam / Amoksisilin-klavulonat</li><li>• Sefuroksim/Seftriakson</li><li>• Levofloksasin/Moksifloksasin<sup>2</sup></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ampisilin-sulbaktam</li><li>• Seftriakson/Sefotaksim</li><li>• Ofloksasin</li><li>• Solunum yolu kinolonları<sup>2</sup></li><li>• Piperasilin-tazobaktam<sup>7</sup></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Piperasilin-tazobaktam</li><li>• Seftazidim, Sefepim, Sefoperazon-sulbaktam</li><li>• İmipenem/Meropenem<sup>5</sup> ±</li><li>• Amikasin ya da Siprofloksasin’den biri</li><li>• Kolistin<sup>6</sup> (MRSA’ya özgü risk faktörü varsa ampirik tedaviye Linezolid<sup>8</sup>/Teikoplanin/Vankomisin eklenmelidir)</li></ul> |

1. Farmokinetik özellikleri nedeni ile parenteral tedavide ampisilin- sulbaktam, ardışık tedavi protokolünde oral tedavide klavulanik asid amoksisilin tercih edilmelidir.

2. Yeni kinolonlar yüksek tedavi maliyeti ve daha geniş spektrumları ve MDR tüberkülozda potansiyel etkinlikleri nedeniyle ilk seçenek ajanlar olarak değil, diğer ajanlara alternatif olarak düşünülmelidir.

3. Birimde / hastanede önerilen ajanlara direnç söz konusu ise duyarlılık oranları dikkate alınarak tercih edilmelidir.

4. Yerel duyarlılık ve direnç özelliklerine, çok ilaca dirençli bakteri olasılığına göre kombinasyon tedavisi uygun olabilir. Mikrobiyolojik tanı, duyarlılık ve klinik iyileşme (KPİS < 7) özelliğine göre monoterapiye geçilmelidir (1a).

5. Karbapenem kullanılacaksa kinolon’la kombinasyonlarından kaçınılmalıdır.

6. Karbapenem’lere ve sulbaktam kombinasyonlarına dirençli *Acinetobacter* izolatlarıyla oluşan infeksiyonların tedavisinde kolistin bileşikleri (colistin methanesulphonate) kullanılabilir. Kolistin tedavisi in-vitro direnç bakılarak ve hasta klinik olarak tedaviye yanıt ve yan etkiler açısından yakın gözlem altında tutularak yapılmalıdır. *Acinetobacter* türlerinde

kolistine “heteroresistance” olması sebebi ile tedavi esnasında direnç gelişimi önemsenmelidir.

7. Bu grupta önerilen diğer ajanlara direnç olduğu durumlarda tercih edilmelidir.

8. Linezolid, ampirik tedavide kullanılmamalıdır. Etken kesin olarak kanıtlanınca kullanılmalıdır. Kullanılırken kemik iliği supresyonu yönünden dikkatli olunmalıdır.

HGP’de farklı hasta grupları, hastaneler/birimlere göre farklı etkenlerin ve antibiyotik duyarlılıklarının oluşu sebebiyle standart tedavi yaklaşımı her zaman mümkün değildir ve başlangıç tedavisi olarak her grup hasta için muhtemel etken patojen spektrumu dikkate alınarak hazırlanan alternatif tedavi yaklaşımları önerilmektedir. Ancak bu tedavi yaklaşımlarının uygulanması sırasında bazı temel prensipler göz ardı edilmemelidir.

**a.** İnfeksiyonun geliştiği servisin ya da hastanenin mikrobiyolojik florası ve antibiyotik direnç paternlerinin önceden bilinmesi gereklidir.

**b.** Kılavuzlardaki tedavi önerileri, klinik olarak infeksiyon varlığından şüphelenildiği zaman başlangıç aşamasındaki ampirik antibiyotik uygulanması için geçerli olup, etken mikroorganizmanın kesin izolasyonu sonrası antibiyotik duyarlılığına göre spektrum daraltılmalıdır. Rello ve Colardyn tarafından “basamaklandırma” olarak adlandırılan bu antibiyotik tedavisinin VİP epizodlarının üçte birinde kullanılabileceği tahmin edilmektedir (83,84). Ancak ampirik antibiyotik tedavisi belirgin klinik kötüleşme veya tedaviye dirençli bakteri saptanması dışında ilk 48-72 saatte değiştirilmemelidir.

**c.** Ampirik tedavide seçilecek antibiyotiğin farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri göz önüne alınmalıdır. Örneğin solunum sekresyonlarına penetrasyonu düşük olan aminoglikozidlerin pnömoni gelişimine bağlı düşük pH’da inaktive olabileceği göz önüne alınarak HGP’de asla monoterapi uygulanmamalıdır. Sadece Grup 3’teki endikasyon durumunda (KPIs skoru

5. günde 7'nin altında olan hastalarda antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre kombine tedavide yer alan aminoglikozid ya da kinolon sonlandırılabilir) monoterapi uygulanabilir (85).

**d.** Ampirik tedavide antibiyotiklerin farmakodinamik özellikleri de göz önüne alınmalıdır. Örnek olarak aminoglikozidlerin konsantrasyona bağlı bakterisid etkileri ve postantibiyotik etkileri nedeni ile günde tek doz şeklinde uygulanması gerektiği bilinmelidir. Ayrıca ileri yaştaki ve renal fonksiyonları bozuk hastalarda aminoglikozidler dikkatli kullanılmalıdır.

**e.** HGP'li tüm olgularda mutlaka parenteral tedavi başlanmalıdır. Takipte ancak klinik yanıt elde edilmiş olgularda ve ardışık tedavi ilkelerine uygun olarak oral tedaviye geçilebilir.

**f.** *P.aeruginosa* ile oluşan pnömonilerde lokal direnç özellikleri doğrultusunda kombine tedavi uygulanabilir.

**g.** Aynı pnömoni atağı için iki beta-laktam antibiyotiğin kombinasyonundan muhtemel süperinfeksiyon ya da komplikasyonlar nedeniyle mecbur kalınmadıkça sakınılmalıdır. Çünkü bu yaklaşım sinerjistik etki yaratmayacağı gibi, tam aksine beta- laktamaz indüksiyonu sonucu iki ajanın da inaktivasyonuna bağlı olarak tedavi başarısızlığına yol açarak antagonist etkili olabilir. Yine *P.aeruginosa* infeksiyonlarında ortak direnç mekanizmalarını indüklemesi nedeni ile karbapenem+kinolon kombinasyonlarından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

**h.** Glikopeptidler ampirik tedavide yer almamalıdır. Sadece Grup 3'te noninvazif ya da invazif yollarla alınan alt solunum yolu örneğinin gram boyalı incelemesinde stafilokok morfolojisi izleniyorsa ampirik tedaviye glikopeptid eklenmelidir. Ancak, sonradan etkenin stafilokok olmadığı gösterilirse, ampirik olarak başlanan glikopeptid kesilmelidir.

MRSA infeksiyonlarında standart tedavi olarak vankomisin kabul görmüşse de, gerek endüstri sponsorluğunda gerçekleştirilen çalışmalarda, gerekse farklı merkezlerden hastanede gelişen pnömoni olgularında standart vankomisin dozları ile (12 saat ara ile 1 gr) %40'ın üzerinde tedavi başarısızlığı bildirilmektedir. Rifampisin, aminoglikozit ile kombinasyonu sık kullanılan bir yöntem olmasına rağmen, henüz bu yöntemin etkinliğini gösteren net bir araştırma bulunmamaktadır. Retrospektif farmakokinetik modelleme çalışması sonunda tedavi başarısızlığı, uygun olmayan doz seçimleri ile ilişkilendirilmiştir ve  $\geq 15\text{mg/L}$  idame konsantrasyon sağlanarak izlem uygulanmışsa da bu uygulamanın etkinliğini de gösteren çalışma söz konusu değildir. Ayrıca ülkemizde pek çok merkezde doz izleminin yapılamaması, terapötik aralığı dar bir ajan olan vankomisin bu endikasyondaki kullanımında önemli bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Özellikle renal yetmezlik veya aralıklı renal fonksiyon kaybı durumlarında, sıklıkla serum konsantrasyonu izlemi yapılamadan düşük dozda vankomisin uygulanması söz konusudur. Ayrıca tedavideki diğer nefrotoksik ajanlarla birlikte kullanımı ile toksisiteyi arttırmaktadır. Devamlı infüzyonun da standart uygulamaya üstünlüğü gösterilememiştir.

MRSA tedavisinde yer alan bir diğer glikopeptit olan teikoplanin ile yapılmış araştırma olmamakla birlikte, farmakokinetik ve farmakodinamik araştırmalar akciğer infeksiyonlarında 12 mg/kg/gün dozda uygulanmasının gerekliliğini göstermektedir (86).

Ülkemizde de kullanılmaya başlanılan linezolid'in vankomisin ile karşılaştırmalı çok merkezli eşdeğerlik çalışmalarında, HGP tedavisinde vankomisin kadar etkili olduğu bulunmuştur. İki çalışma sonuçlarının metaanalizinde MRSA'ya bağlı VİP olgularında linezolid kullanımı ile klinik şifanın daha yüksek ve mortalitenin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçların, linezolidin akciğer epitel yüzey sıvısında yüksek düzeylere ulaşması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan HGP olgularında linezolid ile teikoplaninin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada

linezolid ile olguların %59'unda tedavinin 48. saatinde bakteriyel eradikasyon sağlanırken, teikoplanin ile bu oran %20'nin altında saptanmıştır (87). Bu sonuç infeksiyon kontrolü açısından önemli olup, ülkemizde gerçekleştirilen retrospektif kontrolsüz bir araştırmada da 17 olgunun tümünde 48. saatte bakteriyel eradikasyon sağlandığı gösterilmiştir (88).

i. Antibiyotik tedavi süresi (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter*, *S.maltophila* dışındaki olgularda) KPİS 7'nin altındaysa 7 güne kadar kısaltılabilir. Ancak tedavi süresi pnömoninin ağırlığı, klinik yanıtın alınması için geçen süre ve etken olan mikroorganizmaya göre değiştirilebilir (5,85).

Sonuç olarak, HGP'de erken ve uygun tedavi yaklaşımı mortalitenin azaltılmasında oldukça etkilidir. Bu nedenle en kısa sürede doğru tanının oluşturulması ve etken olan mikroorganizmanın kesin tanısı için gereken örnekler alındıktan sonra uygun ampirik tedavinin derhal başlanması çok önemlidir (89,90).

HGP tedavisinde en önemli nokta, tanı konur konmaz tedavinin başlanmasıdır. İregui'nin yaptığı bir çalışmada VIP tanısı alan hastalara ilk 24 saat içinde uygun antibiyotik tedavisinin başlanması ile 24 saat beklendikten sonra tedavi başlanması karşılaştırılmış. Hastane ölümleri erken başlanan grupta %28,4 (74'de 21) iken, geç tedavi başlanan grupta bu oran %69,7 (33'de 23) olarak saptanmıştır (91).

## **II.2. HGP'de tanı ve izlem belirteçleri**

### **II.2.1. Klinik skorlama sistemleri**

Nozokomiyal infeksiyonlar hastanelerdeki morbidite ve mortalitenin önemli etkenlerindedir. Bu infeksiyonların tanısı ve tedavisi sıklıkla,

mikrobiyolojik ve radyolojik incelemeler tamamlanincaya kadar ampirik antibiyotiklerin kullanılmasına dayanır.

Bu sebeple hastalığın ciddiyetini skorlayan sistemler [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) gibi] oluşturulmuş ve zamanla valide edilmişlerdir.

KPİS ise pnömoninin klinik tanısının doğruluğunu arttırmak için geliştirilmiş ve klinik, mikrobiyolojik, radyolojik ve fizyolojik verilere dayanan bir skorlama sistemidir.

### **1) APACHE**

“Acute Physiology and Chronic Health Evaluation - Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirme skoru” (APACHE) skorlaması yoğun bakım üniteleri (YBÜ)’nde mortalite hızının belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan sistemlerden biridir. YBÜ’lerde 1985 yılından beri APACHE sisteminin farklı bir formu olan APACHE II kullanılmaktadır (Tablo 5). APACHE II için 12 fizyolojik değişkenin yoğun bakımdaki ilk 24 saate ait en kötü değerleri ile yaş ve kronik sağlık değerlendirmesi kullanılır (92,93). Bu sistem, kısa zamanda yoğun bakıma kabulde, planlamada, kaliteyi değerlendirmede ve üniteler arası karşılaştırmada kullanılan skorlama sistemi haline gelmiştir (93). APACHE II skorlama sisteminin, fatalite ve hastane kökenli infeksiyon riski ile iyi korelasyon gösterdiği ve skorun 16’nın üzerinde olmasının HGP riskini artırdığı kabul edilmektedir (94,95). Bir çalışmada, APACHE II skoru 11-30 arası olduğunda hastane kökenli infeksiyonun mortalite üzerine etkisinin arttığı saptanmıştır (96).

1991 yılında APACHE III geliştirilmiş olup 1998 yılında güncelleştirilmiştir. APACHE III daha karışık bir skorlama sistemidir, ancak yoğun bakım ünitelerinin performanslarını karşılaştırmada yararlı olduğu düşünülmektedir.

**Tablo 5: APACHE II skorum (92,93)**

|  |   |                                      |  |                 |  |
|--|---|--------------------------------------|--|-----------------|--|
| <b>Yaş</b>                                       | <b>Vücut ısısı (°C)</b>                         | <b>Hematokrit</b>                    |  |                 |  |
| • ≤44.....0                                      | • ≤29,9.....4                                   | • <20.....4                          |  |                 |  |
| • 45-54.....2                                    | • 30-31,9.....3                                 | • 20-20,9.....2                      |  |                 |  |
| • 55-64.....3                                    | • 32-33,9.....2                                 | • 30-45,9.....0                      |  |                 |  |
| • 65-74.....5                                    | • 34-35,9.....1                                 | • 46-49,9.....1                      |  |                 |  |
| • ≥75.....6                                      | • 36-38,4.....0                                 | • 50-59,9.....2                      |  |                 |  |
|  | • 38,5-38,9.....1                               | • >60.....4                          |  |                 |  |
|  | • 39-40,9.....3                                 |                                      |  |                 |  |
|  | • ≥41.....4                                     |                                      |  |                 |  |
| <b>Solunum hızı (dakikada)</b>                   | <b>Kalp hızı</b>                                | <b>Ortalama arter basıncı (mmHg)</b> |  |                 |  |
| • ≤5.....4                                       | • ≤39.....4                                     | • ≤49.....4                          |  |                 |  |
| • 6-9.....2                                      | • 40-54.....3                                   | • 50-69.....2                        |  |                 |  |
| • 10-11.....1                                    | • 55-69.....2                                   | • 70-109.....0                       |  |                 |  |
| • 12-24.....0                                    | • 70-109.....0                                  | • 110-129.....2                      |  |                 |  |
| • 225-34.....1                                   | • 110-139.....2                                 | • 130-159.....3                      |  |                 |  |
| • 35-49.....3                                    | • 140-179.....3                                 | • ≥160.....4                         |  |                 |  |
| • ≥50.....4                                      | • ≥180.....4                                    |                                      |  |                 |  |
| <b>pH</b>  | <b>FiO<sub>2</sub>≥0,5; P(A-a)O<sub>2</sub></b> |                                      | <b>FiO<sub>2</sub>&lt;0,5; PaO<sub>2</sub></b> |                 |  |
| • ≥7,7.....4                                     | (mmHg)  | (kPa)                                | (mmHg)   | (kPa)           |  |
| • 7,60-7,69.....3                                | • <200  | • <26,6.....0                        | • <55  | • <7,3.....4    |  |
| • 7,50-7,59.....1                                | • 200-349                                       | • 26,6-46,4.....2                    | • 55-60  | • 7,3-8.....3   |  |
| • 7,33-7,49.....0                                | • 350-499                                       | • 46,5-66,3.....3                    | • 61-70  | • 8,1-9,3.....1 |  |
| • 7,25-7,32.....2                                | • ≥500  | • ≥66,4.....4                        | • >70  | • >9,3.....0    |  |
| • 7,15-7,24.....3                                |   |                                      |  |                 |  |
| • <7,15.....4                                    |   |                                      |  |                 |  |
| <b>AKG'daki HCO<sub>3</sub> (mmol/L)</b>         | <b>Serum potasyumu</b>                          |                                      | <b>Serum Na (mmol/L)</b>                       |                 |  |
| • ≥52.....4                                      | • ≥7.....4                                      |                                      | • ≥180.....4                                   |                 |  |
| • 41-51,9.....3                                  | • 6-6,9.....3                                   |                                      | • 160-179.....3                                |                 |  |
| • 32-40,9.....1                                  | • 5,5-5,9.....1                                 |                                      | • 155-159.....2                                |                 |  |
| • 22-31,9.....0                                  | • 3,5-5,4.....0                                 |                                      | • 150-154.....1                                |                 |  |
| • 18-21,9.....2                                  | • 3-3,4.....1                                   |                                      | • 130-149.....0                                |                 |  |
| • 15-17,9.....3                                  | • 2,5-2,9.....2                                 |                                      | • 120-129.....2                                |                 |  |
| • <15.....4                                      | • >2,5-4.....4                                  |                                      | • 111-119.....3                                |                 |  |
|  |   |                                      | • ≤110.....4                                   |                 |  |
| <b>Lökosit (x/10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b> | <b>ABY'de serum kreatinini</b>                  |                                      | <b>ABY olmaksızın serum kreatinini</b>         |                 |  |
| • <1.....4                                       | (mg/dL)   | (µm/L)                               | (mg/dL)  | (µm/L)          |  |
| • 1-2,9.....2                                    | • <0,6  | • <54.....4                          | • <0,6   | • <54.....2     |  |
| • 3-14,9.....0                                   | • 0,6-1,4                                       | • 54-129.....0                       | • 0,6-1,4                                      | • 54-129.....0  |  |
| • 15-19,9.....1                                  | • 1,5-1,9                                       | • 130-169.....4                      | • 1,5-1,9                                      | • 130-169.....2 |  |
| • 20-39,9.....2                                  | • 2-3,4   | • 170-304.....6                      | • 2-3,4  | • 170-304.....6 |  |
| • ≥40.....4                                      | • ≥3,5  | • ≥305.....8                         | • ≥3,5   | • ≥305.....4    |  |
| <b>Glaskow koma skalası</b>                      |   |                                      |  |                 |  |
| • 15.....0                                       | • 12.....3                                      | • 9.....6                            | • 6.....9                                      | • 3.....12      |  |
| • 14.....1                                       | • 11.....4                                      | • 8.....7                            | • 5.....10                                     |                 |  |
| • 13.....2                                       | • 10.....5                                      | • 7.....8                            | • 4.....11                                     |                 |  |

## 2) SOFA

Sequential Organ Failure Assessment (=Ardışık organ yetmezliği değerlendirilmesi) (SOFA) 1994 yılında Avrupa Yoğun Bakım ve Acil Tıp topluluğunun organize ettiği konsensus konferansı sırasında geliştirilmiştir. Septik hastalarda, gruplarda zaman içinde organ yetersizliğinin derecesini kantitatif ve objektif olarak tanımlamak amacıyla geliştirilmiştir. Başlangıçta sepsis ile ilişkili organ yetersizlik değerlendirme skoru olarak adlandırılmış olmakla birlikte, nonseptik hastalara da eşit bir şekilde uygulanabileceği görüldüğünden "Ardışık organ yetersizliği değerlendirilmesi" olarak yeniden adlandırılmıştır. Skorlama sistemini tasarlarken konferansa katılanlar çalışılacak sistem sayısını; solunum, koagülasyon, hepatik, kardiyovasküler, santral sinir sistemi ve renal sistem olmak üzere altı ile sınırlamaya karar vermişlerdir: Normal fonksiyon için 0, en kötü fonksiyon durumu için 4 olmak üzere puanlama yapılmış ve her gün için en kötü değer kaydedilmiştir. Her bir organ için değerlendirme yapılmakta ve zaman içinde monitorize edilebilmekte olup genel total skor hesaplanabilmektedir (Tablo 6). Yüksek bir total SOFA skoru (SOFA max) ve yüksek bir delta SOFA (SOFA max-kabul sırasındaki SOFA) skoru kötü bir sonuçla ilişkili olduğu ve yaşamaya devam edenlere kıyasla, ölenlerde zaman içinde total skorun arttığı gösterilmiştir (97).



**Tablo 6:** SOFA skoru

| <b>SOFA puanı</b>  | <b>0</b> | <b>1</b> | <b>2</b>  | <b>3</b>  | <b>4</b>  |
|--|----------|----------|---|---|---|
| <b>Solunum</b><br>(PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )                                | <400     | 301–400  | 201–300   | 101–200<br>solunum<br>desteği ile                                     | <100<br>solunum<br>desteği ile  |
| <b>Koagülasyon</b><br>(Trombosit<br>Sayısı<br>x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )      | >150     | 101–150  | 51–100  | 21–50   | ≤20   |
| <b>Karaciğer</b><br>(bilirübin mg/dl)  | <1,2     | 1,2–1,9  | 2–5,9   | 6–11,9  | >12   |
| <b>Kardiyo<br/>vasküler</b><br>(hipotansiyon<br>mm Hg, ilaçlar<br>mikrogram/kg/<br>dk) | OAB≥70   | OAB<70   | Dopamin<br>≤ 5 veya<br>dobuta<br>min<br>herhangi<br>bir doz | Dopamin<br>>5 veya<br>epinefrin<br>≤0,1 veya<br>norepinef<br>rin ≤0,1 | Dopamin<br>>15 veya<br>epinefrin<br>>0,1 veya<br>norepinefrin<br>>0,1 |
| <b>Santral sinir<br/>sistemi</b><br>(Glasgow koma<br>skalası)                          | 15       | 13–14    | 10–12   | 6–9   | <6  |
| <b>Böbrek</b><br>(kreatinin mg/dl<br>veya idrar<br>volümü)                             | <1,2     | 1,2–1,9  | 2–3,4   | 3,5–4,5<br>veya <500<br>ml/gün  | >5 veya 200<br>ml/gün   |

OAB: Ortalama arterial basınç

Adrenarjik dozlar en az 1 saat süreyle verilmelidir. (doz: mikrogram/kg/dk)

## II.2.2. KPİS

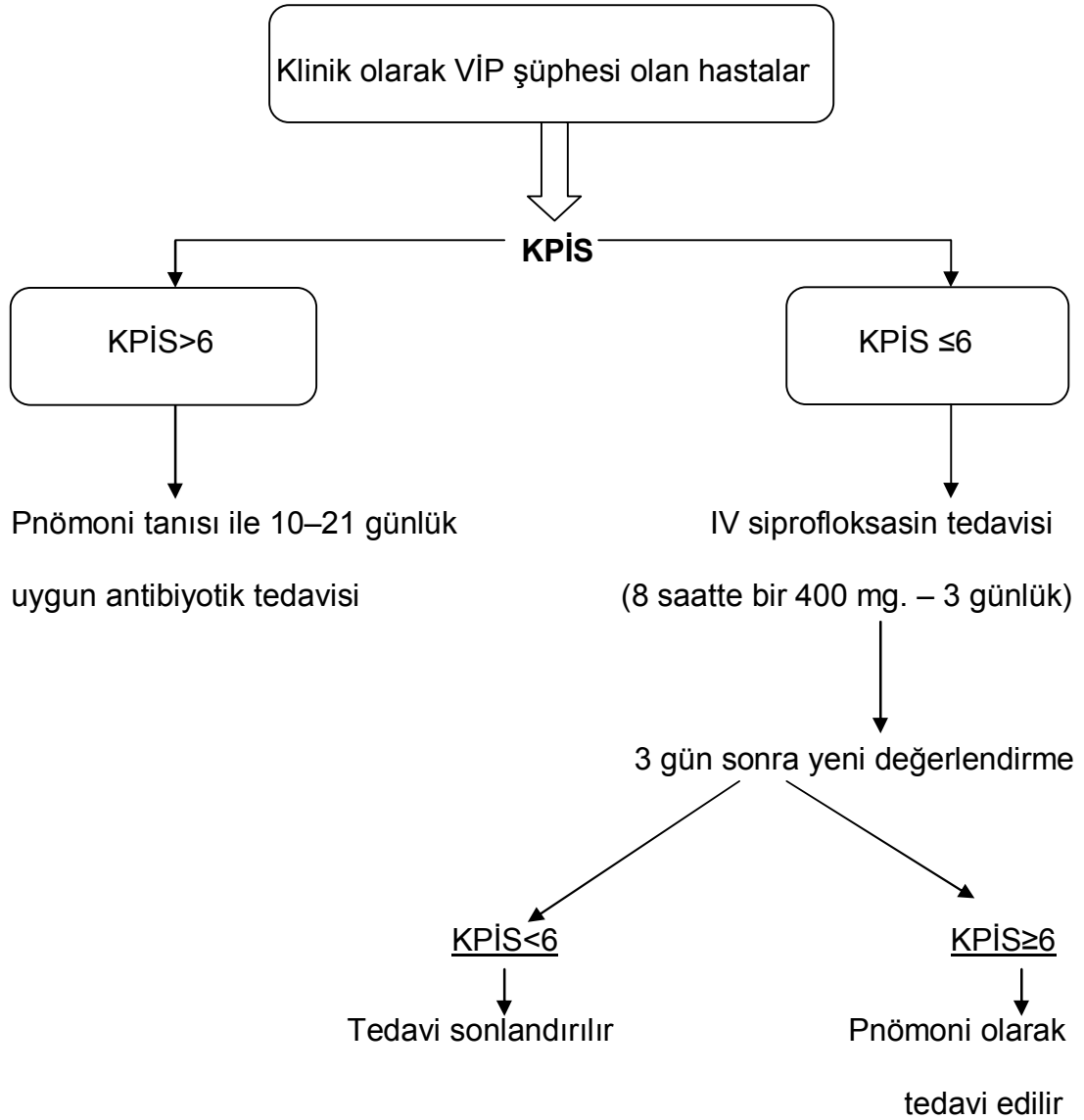
1991 yılında Pugin; ateş, lökosit sayısı, trakeal sekresyon miktar ve pürülansı, oksijenizasyon, akciğer grafi bulguları ve balgam kültürünün pozitif veya negatifliği olmak üzere 6 tane klinik ve laboratuvar veriyi kullanarak Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skoru'nu (KPİS) oluşturmuştur (Tablo 7) (98). Skorlama VİP tanısı koyarken ve tanı koyduktan sonraki 3. gün kullanılır. Toplam skor 6'nın üzerinde olduğunda pnömoni tanısı ile iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Pugin, KPİS > 6 olduğunda pnömoni için duyarlılığın %93, özgüllüğünün de %96 olduğunu göstermiştir (98). Özellikle VİP düşünülen hastalarda KPİS'in kullanımı tanıya katkıda bulunabilir. Bu grup hastada KPİS'in 6'nın üzerinde bulunması pnömoni olasılığını güçlendirir. Ancak KPİS'in asıl kullanım alanı tedavinin değerlendirilmesi ve yönlendirilmesi aşamasındadır (99).

**Tablo 7:** Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skoru (KPİS) (98)

| Değişkenler                        | Puan 0                             | Puan 1                           | Puan 2                |
|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Vücut sıcaklığı<br>°C              | ≥36,1; ≤38,4                       | ≥38,5; ≤38,9                     | ≥39; ≤36              |
| Lökosit sayısı<br>µ/L              | ≥4000; ≤11000                      | <4000; >11000                    |                       |
| Sekresyon                          | Yok                                | Var, pürülan değil               | Var, pürülan          |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | >240 ya da<br>ARDS                 |                                  | <240 ve ARDS<br>değil |
| Akciğer grafisi                    | İnfiltrasyon yok                   | Diffüz ya da<br>yamalı infiltrat | Lokalize infiltrat    |
| Mikrobiyoloji                      | Üreme yok ya da<br>hafif üreme var | Orta ya da ağır<br>üreme var*    |                       |

\*: gram boyamada saptanan ile aynı mikroorganizma ürerse 1 puan daha eklenir.

Pnömoninin klinik tanısının doğruluğunu arttırmak için geliştirilmiş bu skorlama sisteminde daha sonra antibiyotik tedavi süresini belirlemek üzere modifikasyon yapılmıştır. Yine 1. gün hesaplanan orijinal KPİS, balgam kültür sonucu olmaksızın ilk 5 veriye dayandığı için VİP'li hastaları, pnömonisi olmayanlardan ayırmada yeterli olamamaktadır ve bu yüzden pnömoni şüphesi olan tüm hastaların en azından ilk 3 gün antibiyotik tedavisi almasına yol açmaktadır. Singh, pnömoni açısından düşük riskli hastalarda antibiyotik kullanımını modifiye etmek için modifiye KPİS'i kullanmıştır (100). Bu randomize çalışmada, VİP şüphesi olan hastalarda başlangıçta ve 3 gün sonra bu skorlama değerlendirilmiş. 1. gün skorlamada ateş, lökosit sayısı, trakeal sekresyonun karakteri, oksijenizasyon ve akciğer radyolojisi bulguları kullanılmış. 3. gün ise skorlamaya bu 5 veriye ek olarak 1. günden 3. güne olan radyolojik progresyon ve trakeal aspirat kültür sonuçları olmak üzere 2 veri daha ilave edilmiş. Çalışmaya akciğer grafisinde yeni çıkan infiltrasyonu olan ve KPİS < 6 olan hastalar da alınmış. Bu skorlama sonrası hastalara uygulanan tedavi algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir. Çalışmada kontrol grubuna standart antimikrobiyal tedavi, deney grubuna da 8 saatte bir 400 mg siprofloksasin verilmiş. Tedavinin 3. gününde KPİS yeniden değerlendirilip çalışma grubunda skor < 6 ise tedavi sonlandırılmıştır. KPİS > 6 olan grupta ise siprofloksasin tedavisi ya devam etmiş ya da antimikrobiyal duyarlılık sonucuna göre tedavi sonlandırılmıştır. Çalışma grubuna göre kontrol grubunun 3. günden sonra daha çok antibiyotik aldığı saptanmıştır (%90-%28). Ayrıca, mortalite farkının olmadığı çalışma grubunda dirençli bakteri ile kolonizasyon-infeksiyon oranının daha az olduğu gösterilmiştir (100).



**Şekil 1:** Singh'in çalışmasına ait tedavi şeması (100).

### II.2.3. İnfeksiyon belirteçleri

Yapılan çalışmalar hem orijinal, hem de modifiye KPİS kullanılarak tedavi edilen hastaların antibiyotik kullanım sürelerinin uzadığını göstermektedir. Bu yüzden klinik sorgulamaya ek olarak modifiye KPİS ile

birlikte infeksiyon belirteçlerinin kullanımı hastaların tanısında ve tedavi izleminde daha yararlı olacağı düşünülmektedir (3).

Mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalık olan pnömoninin klinik bulguları çok net değildir. Bu yüzden doğru tanıya giden en hızlı yolun bulunması çok önemlidir. Çünkü erken tanı, aynı zamanda erken tedavi başlangıcını da birlikte getirir. Ancak genelde semptomların oluşması ile antibiyotik tedavisinin başlaması arasında geçen süre tanının gecikmesinden dolayı uzundur.

Pnömoninin hızlı tanısının konması ve antibiyotik tedavi süresinin kısaltılması için yeni uygun yaklaşımlar araştırılmaktadır. Mevcut durumda pnömoniye ait klasik semptomlar, klinik skorlama sistemleri ve genel inflamatuvar indikatörler (lökosit sayısı, ateş, kan kültürleri gibi) genelde sınırlı klinik öneme sahip durumdadır ve etyoloji, en uygun tedavi ve prognoz hakkında güvenilir fikir verememektedirler.

Bu yüzden bazı yeni belirteçler kullanılmaya başlanmıştır. Belirteç kelimesinin tam bir evrensel karşılığı olmamakla birlikte ideal bir belirteç; infeksiyon yokluğunda ya saptanmamalı veya çok düşük değerlere sahip olmalı, infeksiyöz süreçle birlikte yükselip infeksiyonun gerilemesiyle düşmelidir.

Rutin klinik pratikte yararlı bir belirteç;

1. Hızlı ve güvenilir bir teşhise yardımcı olmalı,
2. Prognoz açısından bilgi sağlamalı,
3. Özel bir girişimden en fazla yarar sağlayacak hastaları belirlemeli,
4. Özel girişimlerin etkinliğini ya da etkisizliğini ortaya koymalı,
5. Hastalığın kötüleşmesi konusunda uyarıcı olmalı,

6. Geniş bir değişkenlik amplitüdüne sahip olmalı,

7.Yorgunluk fenomeni taşımamalı, yani uzamış ya da ardışık infeksiyon durumlarında yüksek kalmaya devam etmeli ve infeksiyöz uyarıya her zaman cevap vermelidir.

Bu amaçla kullanılan ve henüz araştırma aşamasında olan bazı belirteçlerin listesi Tablo 8’de (101) gösterilmiştir.

**Tablo 8:** Klinik olarak önemli belirteçler (101)

|                                 | <b>Yaygın geçerliliğe sahip belirteçler</b>  | <b>Gelecekteki potansiyel belirteçler</b>   |
|---------------------------------|--|---|
| <b>İnflamasyon belirteçleri</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• TNF-<math>\alpha</math></li><li>• Laktat</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• IL-1<math>\beta</math></li><li>• IL-6</li><li>• IL-10</li></ul>   |
| <b>Koagülasyon belirteçleri</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Aktive parsiyel tromboplastin zamanı</li><li>• Trombositler</li><li>• Fibrinojen</li><li>• Yaygın damar içi koagülasyon skorları</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Protein C</li><li>• D-dimer</li><li>• Trombin-antirombin kompleksleri</li><li>• Protrombin fragman 12</li></ul>   |
| <b>İnfeksiyon belirteçleri</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• C-reaktif protein</li><li>• Prokalsitonin</li><li>• Kan üre azotu</li><li>• Lökositler</li><li>• Endotoksin</li></ul>                      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Adrenomedulin</li><li>• Pro-adrenomedulin</li><li>• B-tip natriüretik peptid</li><li>• Triggering receptor expressed on myeloid cells-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1)</li><li>• High mobility group box-1</li></ul> |
| <b>Stres belirteçleri</b>       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Kortizol</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Kopeptin</li></ul>  |

#### II.2.4. C-reaktif protein

CRP, 1930'da tanımlanan bir akut faz reaktanıdır. İnfeksiyon veya inflamasyon durumunda hepatositlerden IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ 'nın uyarısı ile sentezlenir. Uyarımı takiben 4-6 saat içinde salınır, her 8 saatte bir düzeyi ikiye katlanır ve 36-50 saatte maksimuma ulaşır. Yarılanma ömrü 19 saattir (102).

Uzun yıllar boyunca CRP düzeyi sağlıklı bireylerde 0,5  $\mu$ g/mL.'nin altında olarak kabul edildi. Ancak Hutchison tarafından yapılan 2291 erkek ve 2203 kadının dahil olduğu büyük bir çalışmada CRP düzeylerinin bireylerin yaşları arttıkça yükseldiği saptanmıştır (103). Ancak bunu destekleyen başka çalışma bulunmamaktadır.

CRP, infeksiyonun varlığını ve hastalığın aktivitesini göstermede büyük öneme sahiptir. Bu CRP'nin pnömoni, pankreatit, pelvik inflamatuvar hastalık ve üriner sistem infeksiyonları gibi birçok infektif olayda yükselmesi ile ilgilidir. CRP düzeyi, aynı zamanda menenjit, neonatal sepsis, gizli bakteriyemide de yükselebilir (104).

Her ne kadar CRP nonspesifik olsa da, bazı infeksiyonların etyolojisini ortaya koymada faydalıdır. CRP'nin çok yüksek değerleri (>100 mg/L) ciddi bakteriyel infeksiyonlara işaret eder (105,106).

Almirall'in yaptığı bir çalışmada TGP tanılı hastalarda değişik etyolojik ajanları ve tedavi yönetimini belirlemede CRP'nin rolü araştırılmış (107). Bu hastaların bronkoalveoler lavajlarının (BAL) kültüründen elde edilen patojenler *Streptococcus pneumoniae*, virüsler, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve *Coxiella burnetii* olarak sıralanmaktadır. Çalışmanın sonucunda serum CRP düzeyleri incelendiğinde *S. pneumoniae* ve *Legionella*'ya bağlı oluşan pnömonilerde ve ciddi infeksiyonlarda daha yüksek olarak saptanmıştır (107). V'azquez'in çalışmasında ise, serum CRP düzeylerinin *L.*

*pneumophila* infeksiyonlarında diğer sebeplere bağlı TGP'lere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (108).

Offidani'nin yaptığı bir çalışmada CRP düzeylerinin fungal pnömonilerde nonfungal pnömonilere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (109).

Ne yazık ki CRP, tüm pnömoni tipleri arasında ayırım yapmaya izin vermez. 2005 yılında BMJ'de yayınlanan bir makalede akciğer grafisinde görülen bir infiltrasyon durumunda CRP ölçümünün ne alt solunum yoluna ait bir bakteriyel infeksiyonun tanısını ekarte ettirecek kadar sensitif, ne de tanı koyduracak kadar spesifik olmadığı belirtilmiştir (110). Bunun yanında CRP'nin avantajı pnömoni durumunda hastalığın yönetiminde ve antibiyotik tedavisine yanıtın takibinde kullanılabilir olmasıdır (111). Başlangıç CRP değerinin 4. günde %40'dan daha fazla azalması iyi prognostik kriter olarak değerlendirilmektedir (3).

### **II.2.5. Prokalsitonin**

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitlik bir hormondur. Hormonlar; endokrin hücreler tarafından üretilip, sistemik etki gösterirler. Sitokinler ise birçok hücre tarafından üretilip, lokal etki gösterirler. Hormonlar, klasik hormonal ekspresyon veya inflamatuvar uyarım sonucunda sitokin-benzeri davranış sergiler. Tiroidin içindeki C hücreleri tarafından üretilir. Sağlıklı bireylerde serum konsantrasyonu çok düşük (<0,1 ng/mL) düzeydedir. Mikrobiyal infeksiyon sırasında CALCI geninin ekspresyonunda artış olur ve bu, tüm parankimal dokular, karaciğer ve mononükleer hücrelerde dahil olmak üzere farklılaşmış hücrelerden PCT salınımına sebep olur (112).

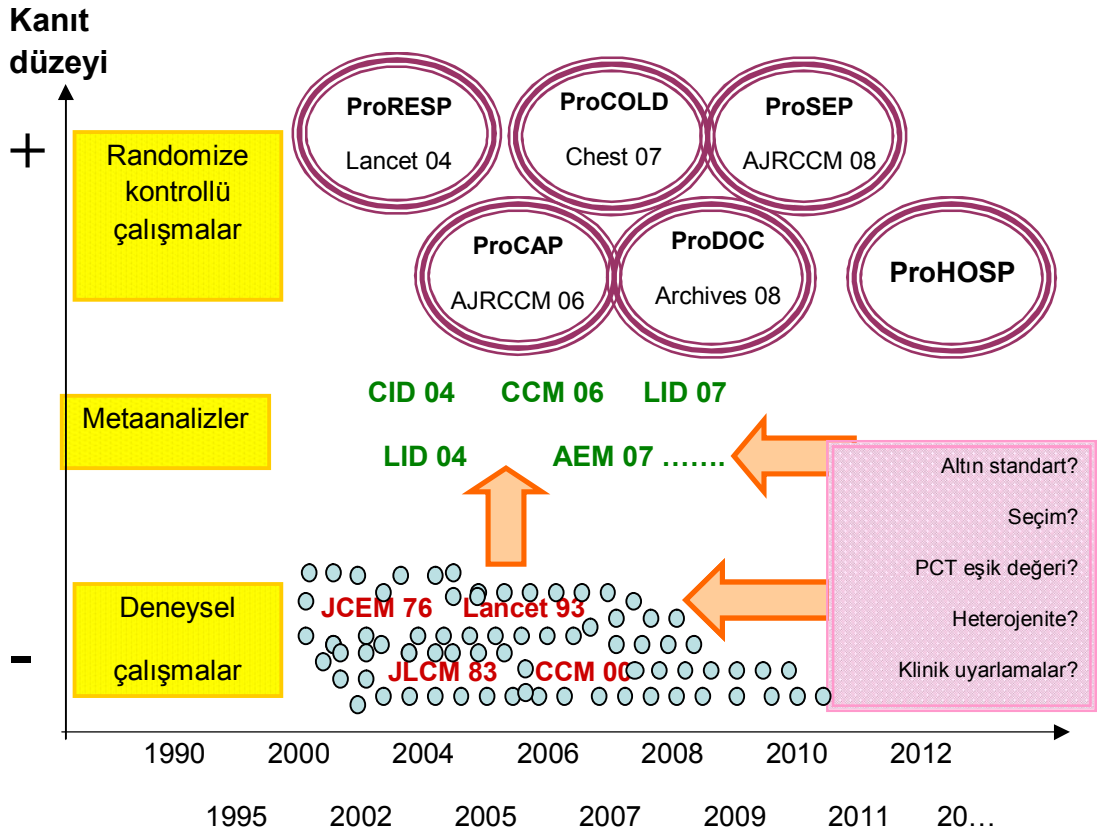
PCT'nin inflamatuvar salınımı esas olarak 2 yolla olur; birincisi mikrobik toksinlere (endotoksin) bağlı olarak, ikinci yol ise proinflamatuvar



sitokinlerce (IL-1b, TNF-α) yönetilen hücre aracılıklı immün yanıttır. Aynı zamanda PCT'nin travma, cerrahi, kardiyojenik şok, yanık, kalp krizi, akut pankreatit sonrası gelişen nekroz ve transplantasyon sonrası red gibi noninfeksiyöz durumlarda da yükseldiği bilinmektedir (113,114).

Antibiyotiklerin nonbakteriyel infeksiyonlarda yaygın kullanımı antibiyotik direncine yol açmıştır. Bu durumu düzeltmek için, antibiyotik kullanımının sadece bakteriyel infeksiyonlarla sınırlandırılması gerekmektedir. PCT kullanıma girdikten sonra hem gereksiz antibiyotik kullanımı, hem de antibiyotik kullanım süresi kısalmıştır (115).

Yıllar içinde yapılan çalışmalar, özellikle solunumsal infeksiyonlarda bu sonuçları kuvvetle desteklemektedir (Şekil 2) (116).



**Şekil 2:** PCT yaklaşımında yapılan deneysel çalışmalar (116)

PCT kılavuzluğunda tedavi stratejisi kullanılan ProRESP (PCT in lower respiratory tract infection-alt solunum yolu infeksiyonunda PCT) çalışması alt solunum yolu infeksiyonu olan hastalarda antibiyotik kullanımının %50 oranında azaldığı sonucuna varmıştır (117).

Toplumdan gelişen pnömoni şüpheli hastalarda yine buna benzer bir çalışma (ProCAP-PCT in patients with community-acquired pneumonia) yapılmıştır (118). 302 randomize TGP şüpheli hasta çalışmaya dahil edilmiş. 151 hasta klasik antibiyotik tedavisini alırken, 151 hastaya PCT eşliğinde tedavi şeması uygulanmış. PCT düzeyi 0,1 g/L'den küçük olanlarda bakteriyel infeksiyonun olmadığı kabul edilmiş, PCT düzeyi 0,1–0,25 g/L olanlar bakteriyel infeksiyon açısından düşük riskli olarak değerlendirilerek antibiyotik tedavisinin başlanması önerilmemiş. PCT düzeyi 0,25–0,5 g/L olanlara muhtemel bakteriyel infeksiyon mevcudiyeti düşünülerek antibiyotik tedavisi önerilmiş. PCT düzeyi 0,5 g/L'nin üstünde olan grup ise bakteriyel infeksiyon açısından yüksek olasılıklı olarak düşünülerek antibiyotik tedavisi kuvvetle önerilmiş. Çalışmanın ilk sonlanım noktası olan antibiyotik kullanımı değerlendirilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PCT grubunda antibiyotik kullanımının %55 oranında azalmış olduğu saptanmış. Sekonder sonlanım noktası olan klinik ve laboratuvar verileri ise her 2 grupta benzer sonuçlanmış (118).

2008 yılında yapılan yeni bir çalışmada (ProDOC - PROtein Domain Organization and Comparison) ise 53 tane 1. basamak hekimi tarafından değerlendirilen 458 tane akut solunum yolu infeksiyonu olan ve antibiyotik endikasyonu olduğu düşünülen hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastalar PCT kılavuzluğunda tedavi ve standart yani güncel kılavuzlara göre antibiyotik tedavisi almak üzere randomize edilmiş. PCT kılavuzluğundaki yaklaşımdaki hastalara eğer PCT değerleri  $\leq 0,1 \mu\text{g/L}$  ve  $\leq 0,25 \mu\text{g/L}$  ise antibiyotik başlanması önerilmemiş; PCT değeri  $>0,25 \mu\text{g/L}$  ise antibiyotik kullanımı önerilmiş. Sonuçta akut solunum yolu infeksiyonlarında PCT

kullanımının antibiyotik kullanımını kısıtladığı ve bu yüzden 1. basamak hekimlerinin de 1–2 defalık PCT düzeyi incelemesi yapması önerilmiş (119).

2008 yılındaki bir diğer çalışmada (ProHOSP) ise alt solunum yolu infeksiyonu olan 1359 hasta PCT kılavuzluğunda tedavi alan grup ve klasik antibiyotik tedavisi alan kontrol grubuna randomize edilmiş. Bu çalışmada da PCT kılavuzluğundaki antibiyotik tedavisi yaklaşımının antibiyotik kullanımını kısıtladığı gibi antibiyotiğe bağlı yan etki insidansını da azalttığı saptanmış (120).

2009 yılında ERJ’de yayınlanan çok merkezli, randomize, kontrollü bir çalışmada (ProVAP - The Procalcitonin for Discontinuation of Antibiotic Therapy in Clinically Diagnosed VAP), VİP’li 101 hastanın antibiyotik tedavileri kılavuzlara göre (kontrol grubu) veya serum PCT düzeylerine (prokalsitonin grubu) göre sonlandırılmış. Çalışmanın ilk sonlanım noktası olan VİP gelişiminden sonraki 28 günde antibiyotiksiz gün sayısı PCT grubunda belirgin yüksek olarak bulunmuş ve bunun da antibiyotik kullanım süresini yaklaşık %27 oranında kısalttığı belirtilmiş. Mekanik ventilatörden ayrılmış durumdaki günler, yoğun bakım dışındaki günler, hastanede kalma süresi ve mortalite oranları her 2 grupta da benzer olmakla birlikte PCT’nin VİP’li hastalarda antibiyotik tedavi süresini kısalttığı sonucuna varılmıştır (121).

Bu konu ile ilgili bir diğer büyük çalışma da prospektif, paralel grup PRORATA (**PRO**calcitonin to **R**educe **Antibiotic Treatments** in **A**cutely ill patients) isimli çalışmadır. Fransa’da Haziran 2007-Mayıs 2008’de yapılan bu çalışmaya 7 yoğun bakımdaki (5’i medikal, 2’si cerrahi olmak üzere) hastaları alınmış. Hastalar 1:1 olacak şekilde prokalsitonin ve kontrol grubuna randomize edilmiş ve 311 hasta prokalsitonin, 319 hasta kontrol grubuna dahil edilmiş. Kontrol grubu mevcut kılavuzlara göre antibiyotik tedavisi alırken prokalsitonin grubunda, prokalsitonin değerine göre antibiyotik tedavisi başlanmış ve sonlandırılmış. Çalışmanın ilk sonlanım

noktası 28 ve 60. günlerdeki mortalite oranı ve 28. günde antibiyotiksiz gün sayısı olarak belirlenmiş. Mortalite oranlarında her 2 grup arasında anlamlı fark bulunamazken, prokalsitonin grubunda antibiyotik kullanım süresinin kısaldığı saptanmış (122).

PCT'nin nozokomiyal infeksiyonun erken tanısında yararlı olabileceğini gösteren bir diğer deneysel kohort çalışma ise, 70 yoğun bakım hastası ile Fransa'da yapılmış. 47 hastada kanıtlanmış, 23 hastada ise klinik olarak şüpheli nozokomiyal infeksiyon tanısı mevcut olarak kabul edilmiş. PCT ölçümleri ilk infeksiyondan şüphelenilen gün (D0) ve ilk 3 günde en az bir defa (D3) olacak şekilde gerçekleştirilmiş. Sonuç olarak, klinik olarak infeksiyon şüphesi durumunda D0'da bakılan PCT'nin kanıtlanmış infeksiyonun en iyi göstergesi olduğu; D2-D0 ve D3-D0'da bakılan PCT değerlerinin karşılaştırılmasında da anlamlı sonuçlar elde edildiği vurgulanmıştır (123).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ocak 2010 – Kasım 2010 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak tedavi gören “Hastanede gelişen pnömoni” (HGP) olgularında yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce Celal Bayar Üniversitesi Etik Kurulu onayı alındı.

Hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ve hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömonisi olan olgulara HGP tanısı konuldu. HGP tanısı için Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı Ve Tedavi Uzlaş Raporu'na göre akciğer grafisinde yeni ya da ilerleyici infiltrasyon saptanması ve  $>38^{\circ}\text{C}$  ateş, lökositoz/lökopeni, pürülan sekresyon, oksijenizasyonda azalma bulgularından 2 veya daha fazlası olması kriterleri esas olarak alındı. İlk defa HGP tanısı alan, 18 yaş üzeri erkek ve gebe olmayan kadınlardan oluşan hasta popülasyonu çalışma hakkında bilgilendirildi, soruları yanıtladı, önceden hazırlanan Gönüllü Olur Formu'nu (Ek 1) okumaları için zaman verildi. Önceden HGP tanısı almış ve tedavisi sürmekte olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara Gönüllü Olur Formu 3 nüsha şeklinde imzalatıldı ve imzalı olur formlarınının 1 nüshası teslim edildi. Daha sonra çalışmaya katılmak üzere gönüllü olan 25 erişkin hastaya ait dosya bilgileri kullanılarak çalışmada oluşturulan Olgu Rapor Formu dolduruldu (Ek 2).

Öncelikle hastalara ait ad soyad, yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile CBÜ protokol no, telefon, yattığı klinik, yatış tarihi, primer tanı ve uygulanan tedavisi Olgu Rapor Formuna kaydedildi. Olguların anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı.

İlk değerlendirmede hastaların demografik verileri öğrenildikten sonra yardımcı sağlık personeli tarafından ölçülen vücut ısısı, lökosit değeri,

balgamın niteliği, akciğer grafisi bulguları, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, Yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP) ve PCT değerleri Olgu Rapor formuna kaydedildi. Ayrıca ilk gün hastaların alt solunum yoluna ait sekresyon örneği mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilerek üreme varlığı araştırıldı.

Hastalardan ilk gün lökosit, hsCRP ve PCT değerlerinin tesbiti için yaklaşık 10 cc. periferik kan örneği alındı.

Kan lökosit değeri için min. 2 cc. kan, EDTA'lı tüplere alınarak hematoloji laboratuvarına gönderildi. Beckman Coulter cihazında laser sistemi ile hemogram çalışıldı. Hastanemizde lökosit için normal değer referans aralığı 4.5–10.5 x 10<sup>3</sup>/uL'dir.

hsCRP değeri için min. 2 cc. kan düz jelli tüpe alınarak seroloji laboratuvarına gönderildi. Kanın 5 dk. 4000 devirde NÜVE markalı cihazda santrifüjünden sonra elde edilen serumu, BN PROSPEC isimli cihazda nefelometrik yöntemle çalıştırıldı. 4. gün hastadan tekrar kan alınarak kontrol hsCRP değerleri için aynı işlemler tekrarlandı. Hastanemizde hsCRP için normal değer referans aralığı 0–3 mg/L'dir.

PCT değeri için ise düz jelli tüpe alınan min. 3 cc. kan biyokimya laboratuvarında MİMİVİDAS isimli cihazda ELFA yöntemi ile çalıştırıldı. 4. gün hastadan tekrar kan alınarak kontrol PCT değerleri için aynı işlemler tekrarlandı. Hastanemizde PCT için normal değer referans aralığı 0-<0,05 ng/ml'dir.

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranındaki PaO<sub>2</sub> değerinin tesbiti için 0,2 cc.'den az olacak şekilde heparin içeren kan gazı enjektörüne sıklıkla ulnar veya femoral arterden alınan min. 1 cc. arteriyel kan örneği biyokimya laboratuvarında Roche Omni C Cobas b121 cihazında iyon selektif yöntemi ile çalışıldı. FiO<sub>2</sub> değeri ise, nazal kanül ile oksijen tedavisi alan hastalarda yaklaşık olarak şu şekilde hesaplandı:

$$FiO_2 = \%20 + ( 4 \times \text{Verilen oksijen konsantrasyonu L/dk})$$

Normalde atmosfer havasında  $FiO_2 = \%20$ 'dir. Kanülle hastaya en fazla 6 L/dk  $O_2$  verilebilir. Buna göre nazal kanülle hastaya verilen  $O_2$  inhalasyonuna göre kabul edilen yaklaşık  $FiO_2$  değerleri Tablo 9'da gösterilmiştir. Mekanik ventilatördeki hastalarda ise ventilatörde belirtilen  $FiO_2$  değeri kabul edildi.

**Tablo 9:** Düşük akımda  $O_2$  veren nazal kanül ile tahmini  $FiO_2$  değerleri

| <b>%100 <math>O_2</math> akım hızı(L/dk)<br/>Nazal Kanül</b> | <b><math>FiO_2</math></b> |
|--|---------------------------|
| 1  | 0.24                      |
| 2  | 0.28                      |
| 3  | 0.32                      |
| 4  | 0.36                      |
| 5  | 0.40                      |
| 6  | 0.44                      |

Genel durumu iyi olan yatan hastaların posteroanterior (PA) akciğer grafileri radyolojide, Trophy Radiologie N500 HFS marka cihaz ile ortalama 68 kV. ışın dozunda ve 16 mAs.'de hasta ayakta dururken ve cihazdan 150–180 cm. uzaklıktaki kasete kolları ile önden sarılmış şekilde çekildi. Genel durumu iyi olmayıp radyolojiye ulaşması mümkün olmayan ve mekanik ventilatör desteğindeki entübe hastaların anteroposterior (AP) akciğer grafileri ise SEDECAL marka SP-HF–40 model mobil grafi cihazı ile ortalama 60 kV. ışın dozunda ve 6,4 mAs.'de hasta sırt üstü yatar pozisyonda, yatağında sırtına kaset yerleştirildikten sonra cihaz hastadan 100–120 cm. uzaklıkta iken çekildi.

Hastalardan yine ilk gün alınan alt solunum yollarına ait sekresyon örnekleri (entübe olmayan hastalardan balgam ve entübe hastalardan ETA olacak şekilde) ise mikrobiyoloji laboratuvarında incelendi. Makroskopik

olarak uygun görülen balgam örneklerinin mukuslu kısımlarından preparatlar hazırlandı. Gönderilen materyaller, önce gram yöntemi ile boyanarak örneğin kalitesi ve hakim mikroorganizmalar araştırıldı. Daha sonra yapılan mikroskopik incelemede, nitelikli ( $\geq 25$  lökosit ve  $\leq 10$  epitel hücresi içermeli) balgam örnekleri seçildi. Steril kaplara alınan ETA örnekleri ise üzerine kendi hacmi kadar steril serum fizyolojik eklendi, 1 dakika vortekslenerek homojenize edildi. Her örnekten EMB, %5 kanlı agar ve çukolatamsı agar besiyerlerine (Oxoid, UK) standart öze (10 $\mu$ l) ile çizgi ekimi yapıldı. Tüm plaklar normal atmosferde 35°C'de ve %5'lik CO<sub>2</sub>'li ortamda 18–24 saat inkübe edildi. Kantitatif kültür yapılan ETA örneklerinde 10<sup>5</sup> cfu/ml üreme saptandığında plaklar değerlendirmeye alındı. Üreyen bakterilerin identifikasyonu standart mikrobiyolojik yöntemlerle yapıldı, bu yöntemlerle adlandırılmayan bakteriler için BBL Crystal GP ve Crystal E/NF ID (Becton, Dickinson and Company, Sparks, USA) tanı kitleri veya otomatize BD Phoenix (Becton Dickinson and Company, Sparks, USA) identifikasyon sistemi kullanıldı.

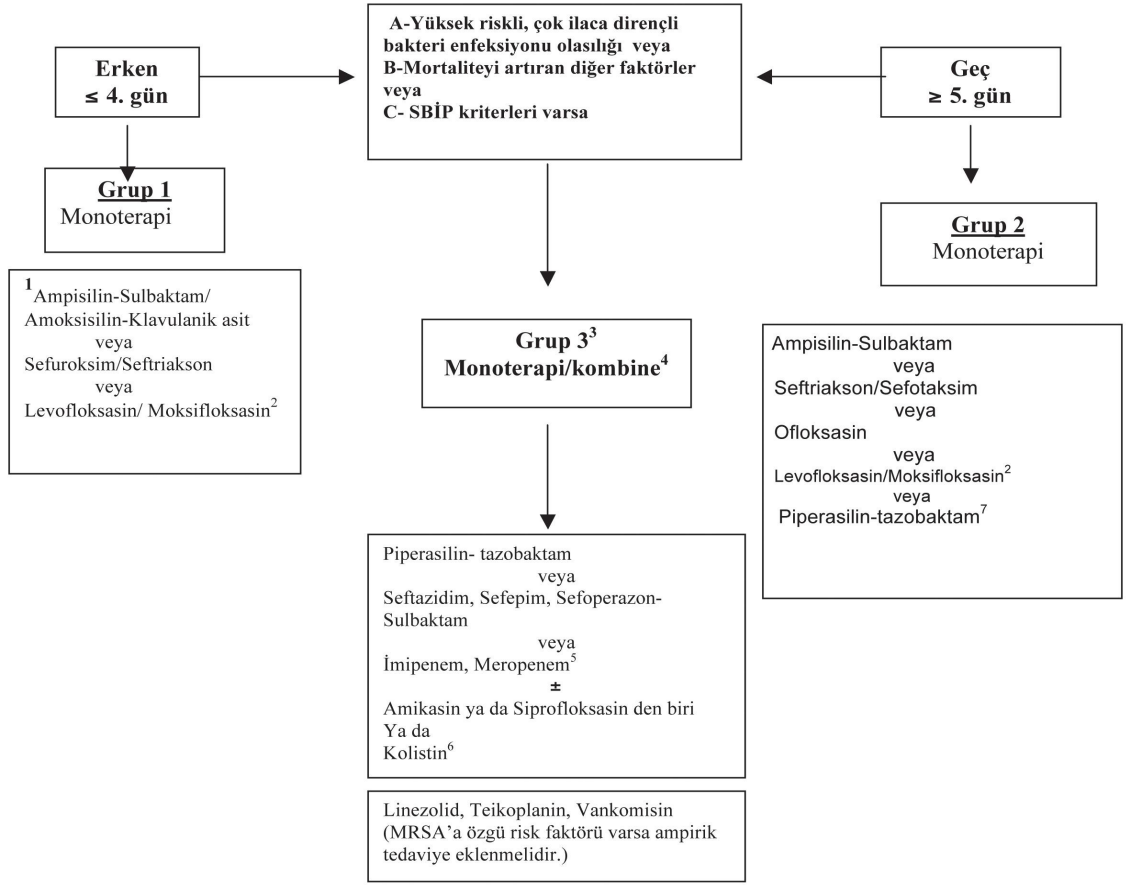
İlk değerlendirmenin sonunda elde edilen ateş, kan lökosit ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> değeri, akciğer grafi bulguları, sekresyonun niteliği ve mikrobiyolojik üreme sonucu bilgilerine bakılarak toplam KPİS değeri (Tablo 10) hesaplandı.



**Tablo 10:** KPİS değerlendirme (4)

|   |  |
|---|--|
| <b>Ateş</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 0 puan → <math>\geq 36,1^{\circ}\text{C}</math>; <math>\leq 38,4^{\circ}\text{C}</math></li><li>• 1 puan → <math>\geq 38,5^{\circ}\text{C}</math>; <math>\geq 38,9^{\circ}\text{C}</math></li><li>• 2 puan → <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math>; <math>\leq 36^{\circ}\text{C}</math></li></ul> | <b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 0 puan → <math>&gt;240</math> ya da ARDS</li><li>• 1 puan →</li><li>• 2 puan → <math>&lt;240</math> ya da ARDS değil</li></ul>                                |
| <b>Lökosit (<math>\mu\text{L}</math>)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 0 puan → <math>\geq 4000</math>; <math>\leq 11000</math></li><li>• 1 puan → <math>&lt; 4000</math>; <math>&gt;11000^*</math></li><li>• 2 puan →</li></ul> *band formu $\geq \%50$ ise 1 puan ekle   | <b>Akciğer grafi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 0 puan → İnfiltrasyon yok</li><li>• 1 puan → Diffüz/ yamalı infiltrasyon</li><li>• 2 puan → Lokalize infiltrat</li></ul>  |
| <b>Sekresyon</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 0 puan → yok</li><li>• 1 puan → var, pürülan değil</li><li>• 2 puan → var, pürülan</li></ul>   | <b>Mikrobiyoloji</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 0 puan → Üreme yok /hafif üreme var</li><li>• 1 puan → Orta/fazla üreme var*</li><li>• 2 puan →</li></ul> *Gram boyamada saptananla aynı mikroorganizma ürerse 1 puan daha ekle |

İlk günkü değerlendirmede son olarak HGP tanısı alarak çalışmaya dahil edilen hastalara; klinik ve laboratuvar verilerinin kaydedilmesinin ardından Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu'nda önerilene uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlandı (Şekil 3).



**Şekil 3:** TTD tarafından HGP’de önerilen ampirik antibiyotik tedavisi (4)

Tedavinin üçüncü günü yatak başında tekrar değerlendirilen hastaların vücut ısıları, kan lökosit değeri, sekresyonlarının niteliği, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> değeri, akciğer grafisi bulguları incelendi. Takip KPİS’i oluşturan parametrelerden bir diğeri olan mikrobiyolojik üreme varlığının araştırılması için ise hastalardan kontrol sekresyon örneği alınarak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. 4. gün sadece hsCRP ve PCT değerlerinin kontrolü yapıldı.

Tüm bu hastaya ait klinik ve laboratuvar verileri Tablo 11’de belirtilen sıra dahilinde elde edildi ve Olgu Rapor Formuna kaydedildi.

**Tablo 11:** Olgu Rapor Formuna sırasıyla kaydedilen veriler

| <b>Tanı<br/>(ilk gün)</b>  | <b>Tanı sonrası<br/>3. gün</b>   | <b>Tanı sonrası<br/>4. gün</b>                                      |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• KPİS parametrelerinden</li><li>— Ateş</li><li>— Lökosit</li><li>— Sekresyon niteliği</li><li>— PaO2/FiO2</li><li>— Akciğer grafi bulguları</li><li>— Hastalardan alt hava yoluna ait sekresyon örneği mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.</li><li>• CRP</li><li>• PCT</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• KPİS parametrelerinden</li><li>— Ateş</li><li>— Lökosit</li><li>— Sekresyon niteliği</li><li>— PaO2/FiO2</li><li>— Akciğer grafi bulguları</li><li>— Hastalardan alt hava yoluna ait sekresyon örneği mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• CRP</li><li>• PCT</li></ul> |

Daha sonra hastalar taburcu oluncaya kadar izlenerek sağlık durumları takip edildi. Hastalar tanı ve tedavi sonrası 1. ayda tekrar değerlendirildi. Eğer HGP tanısı sonrası bir aydan önce taburcu olmuşsa birinci ay sonunda telefon aracılığıyla iletişime geçilerek ya da eğer hastaların HGP tanısı sonrasında birinci ayda hala hastanede takip ve

tedavileri sürdürülüyorsa yattıkları klinikte yatak başında değerlendirilerek sağlık durumları hakkında bilgi edinildi.

25 hastaya ait tüm veriler toplandıktan sonra istatistiksel değerlendirme yapıldı. Parametrik değerler bağımlı gruplar student t testi ile, non-parametrik değerler Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Non-parametrik korelasyonlarda Spearman korelasyon testi uygulandı. Grup analizi yapabilmek için yaş, ateş, lökosit, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, CRP, PCT, HGP gelişim süresi ve hastanede yatış süresi numerik olarak, diğer parametreler ise hastalarda bulunup bulunmamalarına göre 2 gruba ayrıldı. Buna göre;

- **Yaş** → < 65 yaş ve ≥ 65 yaş (4,124,125 numaralı literatürler temel alınarak),
- **Ateş** → < 38,4°C ve ≥ 38,4°C (KPİS temel alınarak),
- **Lökosit** → < 11000 ve ≥ 11000 (KPİS temel alınarak),
- **PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>** → < 240 ve ≥ 240 (KPİS temel alınarak),
- **KPİS** → ≤ 6 ve > 6 (4,85,134,135 numaralı literatürler temel alınarak)
- **CRP** → < 10,4 ve ≥ 10,4 (138,139 numaralı literatürler temel alınarak),
- **PCT** → <0,05 ve ≥0,05 (138, 139,140 numaralı literatürler temel alınarak),
- **HGP gelişim süresi** → < 5 gün ve ≥ 5 gün (4 numaralı literatür temel alınarak)
- **Hastanede yatış süresi** → < 10 gün ve > 10 gün (141,142 numaralı literatürler temel alınarak) gruplandırıldı.

Gruplara göre mortalite oranlarının belirlenmesinde ve diğer oranların karşılaştırılmasında ki kare ve Fisher testi kullanıldı. p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### IV. BULGULAR

Çalışmaya aldığımız 25 olgunun 14'ü (%56) kadın, 11'i (%44) erkek idi. Yaş ortalaması  $65,6 \pm 15,16$  (24–85 yaş) olarak saptandı. Hastaların 13'ü (%52) serviste yatan hasta iken, 12'si (%48) yoğun bakımda takip ve tedavi ediliyordu. 24 hasta (%96) dahili kliniklerde veya yoğun bakımda yatarken, sadece 1 hasta (%4) cerrahi kliniğe ait yoğun bakım ünitesinde yatıyordu (Tablo 12).

**Tablo 12:** Olguların yattığı kliniklerin özellikleri

| Yattığı klinik                                  | Hasta sayısı<br>n (%) |
|---|-----------------------|
| Göğüs hastalıkları                              | 10 (%40)              |
| Nöroloji  | 3 (%12)               |
| Göğüs hastalıkları yoğun bakım ünitesi          | 3 (%12)               |
| Nöroloji yoğun bakım ünitesi                    | 4 (%16)               |
| İç hastalıkları yoğun bakım ünitesi             | 3 (%12)               |
| Koroner yoğun bakım ünitesi                     | 1 (%4)                |
| Kadın hastalıkları ve doğum yoğun bakım ünitesi | 1 (%4)                |
| Toplam  | 25 (%100)             |

Hastaların eşlik eden kronik hastalıkları incelendiğinde 1 (%4) hastada DM, 4 (%16) hastada kardiyovasküler hastalık, 1 (%4) hastada yapısal akciğer hastalığı (bronşiektazi), 9 (%36) hastada KOAH, 2 (%8) hastada kronik böbrek yetmezliği, 12 (%48) hastada nörolojik hastalık, 3 (%12) hastada malignite, 5 (%20) hastada solunum yetmezliği öyküsü saptandı.

Çalışmaya dahil olan tüm hastalarda hastaneye yatıştan HGP gelişimine kadar geçen süre incelendiğinde ortalama  $9,4 \pm 8,2$  gün olarak

saptandı. Bu süre 11(%44) hastada 4 gün ve daha erken, 14(%56) hastada ise 5 gün ve daha geçti.

Tüm olguların yaş, cinsiyet, bazı laboratuvar değerlerinin başlangıç ve takip verileri ile 1 aylık mortalite bilgileri Tablo 13'te gösterildi.

**Tablo 13:** Olguların yaş, cinsiyet, bazı laboratuvar verileri ile mortalite bilgileri

| No | Yaş | Cins | Başlangıç |       |       | Takip |       |       | 1 aylık mortalite |
|----|-----|------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|
|    |     |      | KPİS      | CRP   | PCT   | KPİS  | CRP   | PCT   |                   |
| 1  | 24  | K    | 8         | 7,20  | 0,15  | 8     | 6,59  | 0,05  | Sağ               |
| 2  | 75  | K    | 1         | 20,60 | 0,14  | 1     | -     | 0,05  | Sağ               |
| 3  | 57  | K    | 5         | 20,60 | 37,83 | 3     | 8,49  | 0,39  | Sağ               |
| 4  | 65  | K    | 3         | 8,28  | 0,46  | 3     | 3,60  | 0,74  | Sağ               |
| 5  | 63  | K    | 6         | 0,50  | 0,31  | 3     | 0,50  | 0,05  | Sağ               |
| 6  | 27  | K    | 4         | 31,20 | 0,05  | 4     | 11,20 | 0,05  | Sağ               |
| 7  | 77  | E    | 4         | 10,30 | 0,05  | 2     | 10,30 | 0,06  | Sağ               |
| 8  | 83  | K    | 8         | 10,30 | 0,12  | 7     | 10,30 | 0,23  | Sağ               |
| 9  | 65  | E    | 5         | 10,30 | 1,17  | 5     | 10,30 | 4,19  | Sağ               |
| 10 | 54  | E    | 5         | 10,30 | 1,20  | 3     | 10,30 | 0,95  | Sağ               |
| 11 | 55  | K    | 6         | -     | 0,11  | 6     | 10,30 | 0,06  | Exitus            |
| 12 | 70  | E    | 4         | 4,41  | 0,58  | 2     | 10,30 | 0,42  | Sağ               |
| 13 | 55  | E    | 5         | 4,46  | 0,39  | 2     | 4,33  | 0,05  | Sağ               |
| 14 | 77  | E    | 8         | 10,30 | 0,37  | 7     | 10,30 | 0,82  | Sağ               |
| 15 | 68  | E    | 5         | 10,30 | 12,76 | 5     | 10,30 | 97,99 | Sağ               |
| 16 | 85  | K    | 5         | 10,30 | 0,05  | 3     | 10,30 | 0,05  | Sağ               |
| 17 | 82  | K    | 5         | 10,30 | 0,27  | 3     | 10,30 | 0,06  | Exitus            |
| 18 | 62  | E    | 7         | 10,40 | 1,98  | 5     | 10,40 | 0,66  | Sağ               |
| 19 | 80  | K    | 3         | 10,40 | 0,29  | 3     | 10,40 | 0,14  | Sağ               |
| 20 | 75  | E    | 8         | 10,40 | 7,46  | 4     | 10,40 | 0,32  | Sağ               |
| 21 | 81  | K    | 5         | 10,40 | 0,08  | 1     | 10,40 | 0,08  | Exitus            |
| 22 | 55  | E    | 6         | 10,40 | 0,06  | 6     | 10,40 | 0,05  | Exitus            |
| 23 | 65  | K    | 7         | 10,40 | 38,00 | 10    | 10,40 | 16,65 | Sağ               |
| 24 | 63  | E    | 7         | 10,40 | 2,99  | 3     | 10,40 | 3,33  | Sağ               |
| 25 | 67  | K    | 8         | 10,10 | 35,80 | 4     | 5,25  | 23,80 | Exitus            |

Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 24 ile 85 arasında değişmekteydi. Bu geniş yaş aralığı göz önüne alınarak hastalar 65 yaş altı, 65 yaş ve üstü olmak üzere 2 gruba ayrıldı ve bu grupların KPİS, CRP, PCT değerleri, HGP gelişim süresi, hastanede yatış süresi ve 1 aylık mortalite oranları ile ilişkisine bakıldı (Tablo 14). Yaşın 65 yaş altı–65 yaş ve üstü olarak gruplandırıldığı bu analizde hiçbir parametrenin HGP gelişim süresi ile anlamlı ilişkisi saptanmadı, ancak yaş ile HGP gelişiminin korelasyon analizi yapıldığında ise bu 2 parametre arasında (-) yönde istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (Tablo 22).

**Tablo 14:** Yaş ile KPİS, CRP, PCT değerleri, HGP gelişim süresi, hastanede yatış süresi ve 1 aylık mortalite oranlarının ilişkisi

|                        |         | Yaş      |          | p değeri |
|------------------------|---------|----------|----------|----------|
|                        |         | n (%)    |          |          |
|                        |         | < 65 yaş | ≥ 65 yaş |          |
| KPİS                   | ≤ 6     | 7 (%70)  | 10 (%67) | 0,861    |
|                        | 6 <     | 3 (%30)  | 5 (%33)  |          |
| CRP                    | < 10,4  | 7 (%78)  | 14 (%93) | 0,533    |
|                        | >10,4   | 2 (%22)  | 1 (%7)   |          |
| PCT                    | < 0,05  | 1 (%10)  | 2 (%13)  | 1        |
|                        | > 0,05  | 9 (%90)  | 13 (%87) |          |
| HGP gelişim süresi     | ≤ 4 gün | 3 (%30)  | 8 (%53)  | 0,250    |
|                        | ≥ 5 gün | 7 (%70)  | 7 (%47)  |          |
| Hastanede yatış süresi | < 10    | 2 (%20)  | 3 (%20)  | 1        |
|                        | >10 gün | 8 (%80)  | 12 (%80) |          |
| Mortalite              | Yok     | 8 (%80)  | 12 (%80) | 1        |
|                        | Var     | 2 (%20)  | 3 (%20)  |          |
| Toplam                 |         | 10 (%40) | 15 (%60) |          |

Bunun dışında çalışmamızda hastaların önceden var olduğu bilinen komorbid hastalıkları ile KPİS, CRP, PCT değerleri, HGP gelişim süresi, hastanede yatış süresi ve 1 aylık mortalite oranlarının ilişkisinin araştırılması planlandı. Ancak toplam hasta sayısına paralel olarak bazı komorbid hastalıkların sayısı çok az olduğundan analiz sırasında sadece KOAH (Tablo 15) ve nörolojik hastalıklar (Tablo 16) ile diğer parametrelerin istatistiksel karşılaştırılması yapıldı. Hastalarda KOAH veya nörolojik bir hastalık tanısının varlığı ile bu parametreler arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 15:** KOAH ile KPİS, CRP, PCT değerleri, HGP gelişim süresi, hastanede yatış süresi ve 1 aylık mortalite oranlarının ilişkisi

|                        |         | KOAH    |          | p değeri |
|------------------------|---------|---------|----------|----------|
|                        |         | n (%)   |          |          |
|                        |         | Var     | Yok      |          |
| KPİS                   | ≤ 6     | 6 (%67) | 11 (%69) | 0,915    |
|                        | 6 <     | 3 (%33) | 5 (%31)  |          |
| CRP                    | < 10,4  | 8 (%89) | 13 (%87) | 1        |
|                        | >10,4   | 1 (%11) | 2 (%13)  |          |
| PCT                    | < 0,05  | 2 (%22) | 1 (%6)   | 0,530    |
|                        | > 0,05  | 7 (%78) | 15 (%94) |          |
| HGP gelişim süresi     | ≤ 4 gün | 6 (%67) | 5 (%31)  | 0,087    |
|                        | ≥ 5 gün | 3 (%33) | 11 (%69) |          |
| Hastanede yatış süresi | < 10    | 1 (%11) | 4 (%25)  | 0,621    |
|                        | >10 gün | 8 (%89) | 12 (%75) |          |
| Mortalite              | Yok     | 7 (%78) | 13 (%81) | 1        |
|                        | Var     | 2 (%22) | 3 (%19)  |          |
| Toplam                 |         | 9 (%36) | 16 (%64) |          |



**Tablo 16:** Nörolojik hastalık ile KPİS, CRP, PCT değerleri, HGP gelişim süresi, hastanede yatış süresi ve 1 aylık mortalite oranlarının ilişkisi

|                        |               | Nörolojik Hastalık |             | p değeri |
|------------------------|---------------|--------------------|-------------|----------|
|                        |               | n (%)              |             |          |
|                        |               | Var<br>n=12        | Yok<br>n=13 |          |
| KPİS                   | 6 ve altı     | 6 (%50)            | 11 (%85)    | 0,064    |
|                        | 6'nın üstü    | 6 (%50)            | 2 (%15)     |          |
| CRP                    | 10,4'ün altı  | 10 (%83)           | 11 (%92)    | 1        |
|                        | 10,4'ün üstü  | 2 (%17)            | 1 (%8)      |          |
| PCT                    | 0,05'in altı  | 0 (%0)             | 3 (%23)     | 0,220    |
|                        | 0,05'in üstü  | 12 (%100)          | 10 (%77)    |          |
| HGP gelişim süresi     | 5 günün altı  | 7 (%58)            | 4 (%31)     | 0,165    |
|                        | 5 gün ve üstü | 5 (%42)            | 9 (%69)     |          |
| Hastanede yatış süresi | 10 günün altı | 3 (%25)            | 2 (%15)     | 0,645    |
|                        | 10 günün üstü | 9 (%75)            | 11 (%85)    |          |
| Mortalite              | Yok           | 10 (%83)           | 10 (%77)    | 1        |
|                        | Var           | 2 (%17)            | 3 (%23)     |          |
| Toplam                 |               | 12 (%48)           | 13 (%52)    |          |

Olguların başlangıç ve takip ateş, lökosit, sekresyon varlığı, akciğer grafi bulguları, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> değerleri ve mikrobiyolojik üreme bilgilerinden oluşan 6 KPİS parametresinin ortalamaları ve p değerleri Tablo 17'de gösterildi. Bu parametrelerden ateş, lökosit değeri, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, mikrobiyolojik üreme ve sekresyon verileri başlangıç ve takipte istatistiksel anlamlı değişiklik gösterirken, sadece akciğer grafisi açısından istatistiksel anlamlı değişiklik olmadı. İzlemde vücut ısısı, lökosit, sekresyon varlığı ve pürülansında azalma izlenirken, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> değerinde ve mikrobiyolojik üreme oranlarında artış saptandı.

**Tablo 17:** KPİS parametrelerinin başlangıç ve takipteki değişimleri

| KPİS parametreleri                           |                       | Başlangıç    | Takip      | p değeri |
|--|-----------------------|--------------|------------|----------|
| <b>Ateş</b><br>(Ortalama ± SD)               |                       | 37,06±1,05   | 36,7±0,62  | 0,046*   |
| <b>Lökosit</b><br>(Ortalama ± SD)            |                       | 14828±5266   | 11256±4994 | 0,001*   |
| <b>PaO2/FiO2</b><br>(Ortalama ± SD)          |                       | 209,12±80,84 | 266±87,78  | 0,016*   |
| <b>Sekresyon</b><br>n (%)                    | Yok                   | 6 (%24)      | 9 (%36)    | 0,001*   |
|  | Var ama pürülan değil | 4 (%16)      | 6 (%24)    |          |
|  | Var ve pürülan        | 15 (%60)     | 10 (%40)   |          |
| <b>Akciğer grafide infiltrasyon</b><br>n (%) | Var                   | 19 (%76)     | 19 (%76)   | >0,05    |
|  | Yok                   | 6 (%24)      | 6 (%24)    |          |
| <b>Mikrobiyolojik üreme</b><br>n (%)         | Var                   | 7 (%28)      | 9 (%36)    | 0,01*    |
|  | Yok                   | 18 (%72)     | 16 (%64)   |          |

Yine başlangıç KPİS değerine 6 parametre içinde en fazla etkili olan parametre PaO2/FiO2 oranı olarak tesbit edildi ( p=0,024 ve r= - 0,45), diğerleri ile anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastaların alt solunum yoluna ait sekresyon örneklerinin mikrobiyolojik incelemesinde tanı anında %28 oranında üreme varken, 3. gün gönderilen takip amaçlı örnekte ise %36 oranında üreme oldu. 3 (%12) hastada hem ilk gün, hem de takipte *P. aeruginosa* üremesi oldu. Yine 3

(%12) hastada hem tanıda, hem takipte *Acinetobacter* spp. üremesi oldu. 3 (%12) hastanın sekresyonunda ilk gün herhangi bir üreme olmazken sadece takipte *Acinetobacter* spp. üremesi oldu. Sadece 1 (%4) hastada ise tanı anında *S. aureus* üremesi olurken, takipte üremesi olmadı (Tablo 18). Ayrıca üremesi olan hastaların %71'inde KPİS değeri 6'nın üstünde, %29'unda 6 ve altında bulundu, bu değerler arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (Tablo 19).

**Tablo 18:** Başlangıç ve takipte mikrobiyolojik üreme verileri

|                  | <b>Etken</b>              | <b>Tanı</b><br>n (%) | <b>Takip</b><br>n (%) |
|------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Üreme var</b> | <i>P. aeruginosa</i>      | 3 (%42)              | 3 (%33)               |
|                  | <i>Acinetobacter</i> spp. | 3 (%42)              | 6 (%66)               |
|                  | <i>S. aureus</i>          | 1 (%14)              | 0 (%0)                |
| <b>Üreme yok</b> | <b>Ø</b>                  | 18 (%72)             | 16 (%64)              |

**Tablo 19:** Üreme varlığı ile KPİS değeri ilişkisi

|                             |     | <b>KPİS</b>         |                        | <b>Toplam</b> | <b>p değeri</b> |
|-----------------------------|-----|---------------------|------------------------|---------------|-----------------|
|                             |     | <b>≤ 6</b><br>n (%) | <b>&gt; 6</b><br>n (%) |               |                 |
| <b>Mikrobiyolojik Üreme</b> | Var | 2 (%29)             | 5 (%71)                | 7 (%28)       | 0,008*          |
|                             | Yok | 15 (%83)            | 3 (%17)                | 18 (%72)      |                 |
| <b>Toplam</b>               |     | 17 (%68)            | 8 (%32)                | 25 (%100)     |                 |

Klinik ve bazı temel laboratuvar verilerinin analizinin ardından çalışmamızda incelediğimiz inflamasyon belirteçlerinden olan CRP ve PCT değerlerinin değişimi araştırıldı. Bu iki parametrede başlangıç ve takip

değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmazken, tanı anındaki KPİS ile takipteki KPİS değeri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (Tablo 20).

**Tablo 20:** KPİS, CRP, PCT değerlerinin takipte başlangıca göre değişikliği

|                       | <b>Başlangıç</b>    | <b>Takip</b>       | <b>p değeri</b> |
|-----------------------|---------------------|--------------------|-----------------|
| KPİS<br>(Ortalama±SD) | 5,52±1,82           | 4,12±2,22          | 0,030*          |
| CRP<br>(Ortanca±IQR)  | 10,30 – 10,10/10,40 | 10,30 – 8,90/10,40 | 0,128           |
| PCT<br>(Ortanca±IQR)  | 0,37- 0,12/2,49     | 0,23 – 0,05/0,89   | 0,200           |

SD: Standart deviasyon

IQR: Yüzdeler arası aralık

Ayrıca klinik skorlama sistemlerinden biri olan KPİS'in başlangıç ve takip değerleri ile çalışmada kullanılan bu 2 inflamasyon belirtecinin başlangıç ve takip değerleri kendi aralarında analiz edildi. Buna göre başlangıç KPİS değeri ile başlangıç CRP (p=0,563; r= - 0,124), PCT (p=0,156; r=0,292) değerleri arasında ve takip KPİS ile takip CRP (p=0,473; r=0,154), takip PCT (p=0,204; r=0,263) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 21).

**Tablo 21:** Tanı anındaki(A) KPİS'in ilk CRP, PCT değerleri ve takipteki(B) KPİS'in takip CRP, PCT değerleri ile ilişkisi

| <b>(A)</b>     | <b>İlk KPİS</b> |            |
|----------------|-----------------|------------|
| <b>İlk CRP</b> | p= 0,563        | r= - 0,124 |
| <b>İlk PCT</b> | p= 0,156        | r= 0,292   |

| <b>(B)</b>       | <b>Takip KPİS</b> |          |
|------------------|-------------------|----------|
| <b>Takip CRP</b> | p= 0,473          | r= 0,154 |
| <b>Takip PCT</b> | p= 0,204          | r= 0,263 |

Hastanede yatarak tedavi olan hastalarda HGP gelişmesine kadar geçen süreye etkili faktörler araştırıldı. Sadece yaş ile HGP gelişmesine kadar geçen sürenin korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,03$  ve  $r= - 0,416$ ), yaş arttıkça HGP gelişme zamanı kısaltılmaktaydı. Yaş dışında ateş ( $p=0,859$ ), lökosit ( $p= 0,632$ ), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> değeri ( $p= 0,495$ ), KOAH varlığı ( $p= 0,176$ ), KPİS değeri ( $p= 0,210$ ), başlangıç CRP ( $p= 0,198$ ) ve PCT ( $p= 0,295$ ) düzeyi ve hastanede yattığı süre ( $p=1,0$ ) ile HGP gelişme süresi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 22).

**Tablo 22:** Bazı demografik, klinik ve laboratuvar verileri ile HGP gelişim süresinin ilişkisi

| Başlangıç Verileri                        | HGP gelişim süresi ile ilişki<br>(p ve r değerleri) |
|---|---|
| Yaş                                       | $p= 0,03^*$ ve $r= -0,416^*$                        |
| Ateş                                      | $p= 0,859$ ve $r= -0,038$                           |
| Lökosit değeri                            | $p= 0,632$ ve $r= -0,101$                           |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> değeri | $p= 0,495$ ve $r= 0,143$                            |
| KOAH varlığı                              | $p= 0,087$ ve $r= 0,280$                            |
| KPİS değeri                               | $p= 0,210$ ve $r= -0,260$                           |
| CRP değeri                                | $p= 0,198$ ve $r= 0,273$                            |
| PCT değeri                                | $p= 0,295$ ve $r= -0,137$                           |
| Hastanede yattığı süre                    | $p= 1,0$ ve $r= 0,242$                              |

HGP tanısı ile takip edilen hastalarda hastanede yatış süresi birçok parametreden etkilendiği göz önüne alınarak; çalışmamızda yatış süresi 10 günün altı ve üstü olacak şekilde 2 gruba ayrılarak; yaş, ateş, lökosit, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, sekresyon varlığı, akciğer grafi bulguları, KPİS, CRP, PCT değerleri ve HGP gelişim süresi ile ilişkisi incelendi. Tüm parametrelerin

belirli eşik değerlere göre gruplandırılarak yapıldığı bu analizde hiçbir parametrenin yatış süresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı (Tablo 23). Sadece CRP düzeyinin, hastanede uzun süre (10 günün üstünde) yatan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin yüksek olduğu izlendi.

**Tablo 23:** Hastanede yatış süresinin; 6 KPİS parametresi, KPİS, CRP, PCT değerleri ve HGP gelişim süresi ile ilişkisi

|   |           | Hastanede Yatış Süresi |            | p değeri |
|---|-----------|------------------------|------------|----------|
|   |           | < 10 gün               | > 10 gün   |          |
| <b>Yaş</b><br>n (%)                             | < 65 yaş  | 2 (%40)                | 8 (%60)    | p= 1,0   |
|   | ≥ 65 yaş  | 3 (%40)                | 12 (%60)   |          |
| <b>Ateş (°C)</b><br>n (%)                       | < 38,4°C  | 5 (%22,7)              | 17 (%77,3) | p= 0,356 |
|   | ≥ 38,4°C  | 0 (%15)                | 3 (%85)    |          |
| <b>Lökosit (/uL)</b><br>n (%)                   | < 11000   | 1 (%16,7)              | 5 (%83,3)  | p= 0,815 |
|   | ≥ 11000   | 4 (%21,1)              | 15 (%78,9) |          |
| <b>Sekresyon</b><br>n (%)                       | Var       | 4 (%21)                | 15 (%79)   | p= 0,815 |
|   | Yok       | 1 (%17)                | 5 (%83)    |          |
| <b>Grafide infiltrasyon</b><br>n (%)            | Var       | 4 (%15)                | 15 (%84)   | p= 0,349 |
|   | Yok       | 1 (%33)                | 5 (%67)    |          |
| <b>Mikrobiyoloji</b><br>n (%)                   | Üreme var | 2 (%29)                | 5 (%71)    | p= 0,504 |
|   | Üreme yok | 3 (%17)                | 15 (%83)   |          |
| <b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b><br>n (%) | < 240     | 3 (%17,6)              | 14 (%82,4) | p= 0,668 |
|   | ≥ 240     | 2 (%25)                | 6 (%75)    |          |
| <b>KPİS</b><br>n (%)                            | ≤ 6       | 3 (%18)                | 14 (%82)   | p= 0,668 |
|   | > 6       | 2 (%25)                | 6 (%75)    |          |
| <b>CRP (mg/L)</b><br>n (%)                      | < 10,4    | 5 (%23,8)              | 16 (%76,2) | p= 0,342 |
|   | ≥ 10,4    | 0 (%0)                 | 3 (%100)   |          |
| <b>PCT (ng/ml)</b><br>n (%)                     | < 0,05    | 0 (%0)                 | 3 (%100)   | p= 0,356 |
|   | ≥ 0,05    | 5 (%22,7)              | 17 (%77,3) |          |
| <b>HGP gelişim süresi</b><br>n (%)              | < 5 gün   | 3 (%27,3)              | 8 (%72,7)  | p= 0,420 |
|   | ≥ 5 gün   | 2 (%14,3)              | 12 (%85,7) |          |
| <b>Toplam</b>                                   |           | 5 (%20)                | 20 (%80)   |          |

Çalışmamızda 1 aylık mortalite oranlarının; 6 KPİS parametresi, toplam KPİS değeri, CRP, PCT değerleri, HGP gelişim süresi, KOAH varlığı ve *Acinetobacter* spp. varlığı ile ilişkisi incelendi (Tablo 24), bu parametrelerden hiçbirinin 1 aylık mortalite ile anlamlı ilişkisi saptanmadı.

**Tablo 24:** 1 aylık mortalite ile diğer parametrelerin ilişkisi

|  |                  | <b>1 aylık mortalite n (%)</b> | <b>p değeri</b> |
|--|------------------|--------------------------------|-----------------|
| <b>Ateş</b>                                    | < 38,4°C         | 1 (%33)                        | 0,538           |
|  | ≥ 38,4°C         | 4 (%18)                        |                 |
| <b>Lökosit</b>                                 | < 11000          | 1 (%17)                        | 0,815           |
|  | ≥ 11000          | 4 (%21)                        |                 |
| <b>Sekresyon</b>                               | Var              | 5 (%26)                        | 0,285           |
|  | Yok              | 0 (%0)                         |                 |
| <b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>         | <240             | 4 (%24)                        | 0,520           |
|  | >240             | 1 (%13)                        |                 |
| <b>Akciğer grafisi</b>                         | İnfiltrasyon var | 3 (%16)                        | 0,562           |
|  | İnfiltrasyon yok | 2 (%33)                        |                 |
| <b>Mikrobiyoloji</b>                           | Üreme var        | 2 (%22)                        | 0,835           |
|  | Üreme yok        | 3 (%19)                        |                 |
| <b>KPİS</b>                                    | ≤ 6              | 4 (%23)                        | 0,520           |
|  | > 6              | 1 (%12)                        |                 |
| <b>CRP (mg/L)</b>                              | < 10,4           | 4 (%19)                        | 0,408           |
|  | ≥ 10,4           | 0 (%0)                         |                 |
| <b>PCT (ng/ml)</b>                             | < 0,05           | 0 (%0)                         | 0,356           |
|  | ≥ 0,05           | 5 (%22)                        |                 |
| <b>HGP gelişim süresi</b>                      | < 5 gün          | 2 (%18)                        | 0,840           |
|  | ≥ 5 gün          | 3 (%21)                        |                 |
| <b>KOAH</b>                                    | Var              | 2 (%22)                        | 0,835           |
|  | Yok              | 3 (%19)                        |                 |
| <b>Başta <i>Acinetobacter</i> spp. üremesi</b> | Var              | 0 (%0)                         | 0,356           |
|  | Yok              | 5 (%22)                        |                 |

## V. TARTIŞMA

HGP, hastanede gelişen infeksiyonlar içinde en sık mortaliteye sebep olan infeksiyondur. Sıklığı ülkemizde ortalama %19 olarak bildirilmişse de, hastanın yattığı kliniğe göre değişmektedir (4). Özellikle yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen hastalarda HGP riskinin arttığı bilinmektedir. Yoğun bakım birimlerinde tedavi edilen hastalarda HGP görülme sıklığı 5-10 kat fazla olup, ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu oran 20 kata ulaşmaktadır (16). Bakıma muhtaç hastalarda ve yoğun bakım hastalarında hastanın kendisi veya sağlık personeli aracılığıyla rekto-pulmoner kontaminasyon, kolonizasyon ve sonuçta HGP gelişme olasılığı yüksektir.

Çalışmamıza alınan 25 hastanın 12'si (%48) yoğun bakımda yatmakta idi. Yine 25 hastanın 24'ü (%96) dahili kliniklerde veya dahili kliniklere ait yoğun bakımlarda yatarken, sadece 1'i (%4) cerrahi kliniğe ait yoğun bakım ünitesinde yatıyordu. Bu sayısal farklılık, çalışmanın yapıldığı dönemde cerrahi kliniklerin yeni yapılan hastane binasına taşınması ve bu süreçte cerrahi hasta alımının durdurulması ile ilişkili idi. Ayrıca serviste yatan 13 hastanın 2'sinin (%15), yoğun bakımda yatan 12 hastanın 3'ünün (%25) öldüğü sonucuna ulaşıldı.

HGP gelişimine yol açan risk faktörleri hastaya bağlı risk faktörleri, infeksiyon kontrolü ile ilişkili faktörler, yatış sırasında yapılan medikal girişimlere bağlı faktörler ve etkene bağlı faktörler olarak sıralanabilir (4). Hastaya bağlı faktörler içinde yer alan ileri yaş (yaşın 60'ın üstünde olması) yatan hastalarda HGP gelişiminde etkilidir (4). Yine HGP'de mortaliteyi arttıran risk faktörleri arasında da ileri yaş (65 yaş üzeri) yer almaktadır (4).

Bazı yazarlar yaşlı kişilerdeki yüksek pnömoni insidansını kronolojik yaştan çok komorbid hastalıkların varlığı ve hastanede daha uzun yatış



süresine sahip olmaları ile ilişkilendirir (124). Ancak yine de non-ventile HGP tanılı hastalarda yaş önemli bir risk faktörüdür, bunun sebebinin de yaşlanma sürecinden kaynaklanan bazı fizyolojik ve immünolojik değişiklikler olduğu düşünülmektedir (125).

Fortaleza tarafından non-ventile HGP tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada HGP için risk faktörlerini yaşın 65'in üstünde olması ( $p=0,002$ ), antiasit kullanımı ( $p=0,001$ ) ve santral sinir sistemi hastalıkları ( $p=0,02$ ) olarak sıralanmış (125). Ayrıca Dandagi'nin yaptığı çalışmada da mekanik ventilasyon, uzamış koma veya bilinç düzeyinin azalması, supin pozisyon, aspirasyon, komorbid hastalıklar (KOAH gibi), yatış tanısı (travma, yanık gibi), uzamış yoğun bakım kalış süresi, mekanik ventilasyon sırasında pozitif ekspirum sonu basınç (PEEP – positive end expiratuar pressure) kullanılması, ağır hastalık durumu (APACHE II skoru), çoklu organ disfonksiyonu, ileri yaş, malnütrisyon, nazogastrik tüp kullanımı, paralitik ajanların kullanımı, antiasitlerin kullanımı, erkek cinsiyet, enteral beslenme ve immunsupresyon nozokomiyal pnömoni gelişimi için risk faktörleri arasında sayılmıştır (126). Gastmeier'in çalışmasında ise çeşitli yoğun bakımlarda yatan 8432 nozokomiyal pnömonili ve 2759 bakteriyemili hastada risk faktörü olarak yaş, cinsiyet, infeksiyon başlamadan önceki yoğun bakımda yatış süresi, yoğun bakımın tipi, hastanenin tipi ve büyüklüğü, entübasyon, santral venöz kateter kullanımı, total parenteral nütrisyon ve patojenin tipi analiz edilmiş (127). 750 nozokomiyal pnömonili ve 302 bakteriyemili hastanın öldüğü bu çalışmada cerrahi veya dahili yoğun bakım olması, 1000'nin üzerinde yatak sayısına sahip bir hastane olması, 65 yaş üzerinde olunması, MRSA veya çok ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ile infekte olması nozokomiyal pnömoniden ölüm için bağımsız sebepler olarak saptanmış (127). Bizim çalışmamızda da, literatür bilgilerine paralel olarak 1 aylık izlemde ölen hastalarımızın 3'ü (3/15 - %60) 65 yaşın üzerinde iken, 2 tanesi (2/10 - %40) 65 yaşın altında idi. Olgu sayımızın

azlığı nedeniyle, mortaliteyi etkileyen diğer faktörlerden bağımsız olarak ileri yaşın istatistiksel anlama ulaşan bir farklılık göstermediği düşünüldü.

HGP ve VİP'li hastalarda birçok kronik ve komorbid hastalık infeksiyonun seyrini etkiler (128). Bunlar arasında kanser, KOAH ve diğer kronik akciğer hastalıkları, kronik kalp hastalıkları (kalp yetmezliği), böbrek yetmezliği yer almaktadır. VİP'in iyileşmesi sadece mikrobiyal tanının etkinliği ve doğru antibiyotik tedavisine değil, aynı zamanda komorbid hastalık varlığına, hastanın infeksiyonlara verdiği yanıt ve diğer organ disfonksiyonları veya yetmezliklerine de bağlı olduğu bilinmektedir (129).

Vallés tarafından HGP tanılı hastalarda yapılan 7 yıllık bir çalışmada spesifik mikroorganizmaların eklendiği septik şok ve KOAH varlığı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş (130). Ayrıca Deng'in çalışmasında da yoğun bakıma alınma, 10 yıl ve üzerinde KOAH tanısı varlığı, immunsupresyon, antibiyotik uygulamaları, nazogastrik tüp kullanımı, mekanik ventilasyon, H2 antagonistlerinin veya antiasitlerin kullanımı, santral sinir sistemi hastalığı, bilincin bozulması, supin pozisyon ve albümin değerinin 3,5 g/L'nin altında olması yaşlılarda HGP gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak belirtilmiş (131). Çalışmamızda, literatür bilgileriyle aynı doğrultuda olacak şekilde KOAH'ı olan hastalarda olmayanlara kıyasla, istatistiksel anlamlı olmasa da HGP gelişim süresinin daha kısa olduğu (KOAH'ı olan 9 hastanın 6'sında (%67) 5 günden kısa sürede HGP gelişti) ve hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu (KOAH'ı olan 9 hastanın 8'inde (%89) 10 günün üstünde hastanede yatış öyküsü mevcut) bulundu.

Santral sinir sistemi hastalıkları öksürük refleksini, çiğneme mekanizmasını bozarak solunumsal paternler üzerinde etkilidirler (132). Tüm bu değişiklikler mikroorganizmaların alt solunum yollarına geçişini kolaylaştırır. Bu yüzden, santral sinir sistemi hastalıkları non-ventile hastalarda HGP gelişimi için belirgin bir risk oluşturur (125). 563 hastayı

içeren VİP tanısı ve tedavisinde farklı yöntemleri karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada klinik kötüleşme ile ilişkili risk faktörleri belirlenmiş (133). Yapılan analizler sonucunda saptanan 4 faktör; ileri yaş, mekanik ventilatörde kalış süresi, nörolojik hastalık varlığı ve 3. günde ölçülen PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının azlığı olarak sıralanmış (133).

Çalışmamızda ise 25 hastanın 12'sinde (%48) nörolojik bir hastalık öyküsü bulunmaktaydı. Bu hastaların 7'sinde (%58) erken HGP gelişmişti ve 9'u (%75) 10 günün üzerinde hastanede yatış süresine sahip idi. Nörolojik hastalığı olanlarda mortalite yaklaşık 2/12 (%17), olmayanlarda 3/13 (%23) olarak saptandı. Nörolojik hastalık, kısa sürede HGP gelişmesi ve hastanede yatış süresini uzatması bakımından anlamlı; ancak mortalite açısından anlamsız olarak değerlendirildi. Bu sonuç çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca nörolojik hastalığı olmayan olguların mortalite açısından riskli hastalıklara ve hastalık şiddetine sahip olması da mortalite ile ilgili sonucu açıklayabilir.

Hastanede yatan, altta yatan hastalıkları bulunan, pnömoni benzeri klinik ve radyolojik bulgulara sahip olan hastalarda HGP tanısını koymak her zaman çok kolay olmayabilir. Bu amaçla özellikle VİP tanısı ve izleminde kullanılan bir klinik skorlama sistemi olan KPİS'in kullanımı önerilmektedir. VİP'li hastada KPİS'in 6'nın üzerinde bulunmasının pnömoni olasılığını güçlendireceği, ancak KPİS'in asıl kullanım alanının tedavinin değerlendirilmesi ve yönlendirilmesi aşaması olduğu belirtilmiştir (4).

Konuyla ilgili literatürler arasında Luna'nın yaptığı 63 hastayı kapsayan çalışma sayılabilir (85). Bu çalışmada klinik delilleri olan ve BAL veya kan kültürleri ile bakteriyolojik konfirmasyonu yapılmış VİP tanılı 63 hastada KPİS değerinin D0 ve D3'deki değişimi incelenmiş. Tüm çalışma grubunun KPİS değerleri takipte giderek azalmış ve ayrıca KPİS'teki düşüşün, yaşayan hastalarda yaşamayanlara kıyasla daha belirgin olduğu

bulunmuş. Yine VİP'nin başlamasından sonraki 3. veya 5. gündeki KPİS değeri 6'nın altında olan kişilerde mortalite oranı da daha düşük saptanmış. Swoboda ise klinisyenler tarafından pnömoni şüphesi taşıyan yoğun bakım hastalarında KPİS'in tedaviye katkısını araştırmış (134). KPİS, antibiyotiğe başlamak için ve eğer tedavinin 3. gününde sayısal değeri 6 ve altında ise tedaviyi sonlandırmak için karar verdirici etken olarak kullanılmış. Ancak sonuçta klinisyenlerin pnömoni olarak değerlendirdiği hastaların %42'sinde ilk gün KPİS değeri 6 ve altında olduğu saptanmış. Ayrıca Luyt'un VİP'nin tanınması ve tedavisinde KPİS'in değerini araştırdığı başka bir retrospektif çalışmada ise bronkoskopik yolla alınan örneklerin kantitatif kültürleri ile 1 ve 3. günlerde bakılan KPİS değerleri karşılaştırılmış (135). Bu çalışmada hastalar bakteriyolojik olarak üremeleri olup olmamasına göre VİP olan veya olmayan grup olarak 2'ye ayrılmış. İlk günkü KPİS değerlerinde bakteriyolojik olarak VİP olarak kabul edilen ve edilmeyen 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamış. 3. gün ise KPİS değeri 6'nın üzerinde olan %69 hasta varken, sadece %44 hastanın bronkoskopik örneğinde üreme olmuş. Sonuç olarak VİP tanısında KPİS'in %89 sensitivite, ancak sadece %47 spesifiteye sahip olduğu ve %53 hastanın KPİS bağımlı tedavi rejimi ile gereksiz antibiyotik tedavisi aldığı belirtilmiş.

Çalışmamızda HGP olgu grubunda KPİS'e göre HGP tanısı konulmadı. Başlangıçta KPİS'i 6 ve altında olan 17 (%68) hasta vardı ve bu hastaların %29'unda mikrobiyolojik üreme oldu. Bu bulgular tek başına KPİS'in HGP tanısında umulduğu kadar yararlı bir belirteç olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda olgu sayısının yetersiz olması bu karara net şekilde varabilmemizi engellemekle birlikte, literatür bilgileri de bunu desteklemektedir.

Ancak KPİS'in VİP izleminde ve antibiyotik tedavi süresini belirlemede etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (59,99). Çalışmamızda tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. gününde bakılan KPİS

değerlerinde her bir parametre tek tek incelendiğinde, ateş, lökosit, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ve sekresyon varlığı açısından tedaviyle anlamlı iyileşme izlendi. Ayrıca başlangıç KPİS değerine 6 parametre içinde en fazla etkili olan parametre PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı olarak tesbit edildi. Akciğer grafisinde infiltrasyon izlenmesi açısından da tedavi başlangıcı ve kontrolde değişiklik izlenmedi. Bu bulgu tedaviye yanıtın öncelikle klinik olarak alındığı, radyolojik iyileşmenin bunu izlediği genel bilgisi ile uyumludur. Ancak mikrobiyolojik üreme açısından ilk güne kıyasla, kontrolde üreme olan hasta sayısında artış görüldü. Bu bulgular, KPİS'in HGP tedavi izleminde kullanımının daha uygun olduğunu desteklemektedir. Mikrobiyolojik üreme açısından beklenmeyen sonuçlar, hastaneye ilk kabulde verilen örneklerin yeterince nitelikli olmaması veya nöbet şartlarında elde edilen örneklerin saklanması ve taşınması sırasında uygun olmayan koşulların varlığı nedeniyle olabilir.

Vincent tarafından yapılan bir nokta prevalans çalışmasında 75 ülkeden 13796 hastada aynı gün içinde infeksiyon varlığı araştırılmış (136). Hastaların %51'inde kesinleşmiş infeksiyon bulunurken; bu hastaların %71'i antibiyotik tedavisi altında olduğu kaydedilmiş. İnfeksiyon odağı araştırıldığında %64 oranında solunum yollarına ait infeksiyonlar olduğu bulunmuş. İnfeksiyonu olanların mortalitesinin infeksiyonu olmayanlara göre yaklaşık 2 kat fazla olduğu saptanmış (%25 ve %11) ve bunun sonucunda da infeksiyonun bağımsız olarak hastanede ölüm riskinin artışı ile ilişkili olduğu düşünülmüş. Hastaların %70'inde mikrobiyolojik kültür sonucu pozitif olarak bulunurken; infeksiyona sebep olan etkenler arasında %62 oranında gram (-) mikroorganizmalar, %47 oranında gram (+) mikroorganizmalar ve %19 oranında mantar infeksiyonları sıralanmış. Hastalar yatış sürelerine göre incelendiğinde ise 15 günden uzun yoğun bakım yatışı olanlarda MRSA, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* spp ve *Candida* spp. ile karşılaşma riskinin arttığı gözlenmiş (136).

*Acinetobacter baumannii*, yüksek mortalite oranına sahip bir pnömoni etkeni ve birçok antibiyotiğe dirençli olan bir ajandır. En sık yayılma şekli sağlık personelinin elleri aracılığıyla'dır. Aynı zamanda kontamine nebulizatörlerin veya fiberoptik bronkoskopların kullanımı da birçok yerde yayılmasının sebepleri arasında sayılmaktadır. Çoğu vaka hastaneye yatışının 2. haftasından sonra ortaya çıkmaktadır ve hastaların büyük çoğunluğu uzun dönem geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almıştır. Risk faktörleri arasında orofarinks ve sindirim sisteminin entübe hastalarda kolonizasyonu ve daha sonra endotrakeal tüpün kafının etrafından bakterilerin aspirasyonu sayılabilir. Solunumsal savunma mekanizmalarını geçen bakteri bu yolla hastalarda pnömoniyeye yol açar. Ayrıca bu bakteri ekzojen olarak da vücuda girebilir (137).

Bizim çalışmamızda tanı anında hastaların ancak %28'inde mikrobiyolojik üreme saptandı. Üreyen mikroorganizmalar kendi aralarında sıralandığında *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. ve *S.aureus* olarak saptandı. Çalışmamızda üreme varlığının hastanede yatış süresine etkisi incelendiğinde; üreme olan gruptaki hastaların %29'unun 10 günün altında hastane yatış öyküsü olduğu, üreme olmayan gruptaki hastaların ise %17'sinin 10 günün altında yatış öyküsü olduğu saptandı ve fark istatistiksel anlamlı değildi. Yine üreme varlığı ile 1 aylık mortalite oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Sonuçlarımız değerlendirildiğinde mikrobiyolojik üremenin ne hastanede yatış, ne de mortalite üzerine beklenen etkisi bulunmadı. Bunun olgu sayısının azlığından kaynaklanabileceği düşünüldü. Ayrıca mikrobiyolojik üreme saptanan olguların sayısının azlığı ve izlemde üreme saptanan olguların fazlalığı, örnek alma, saklama, taşıma, işleme aşamalarındaki herhangi bir sorun da bunun sebebi olabilir. Bu açıdan hastaların çoğunun göğüs hastalıkları klinikleri dışında izlenmesi bir dezavantaj olarak değerlendirilebilir.

VİP, hastanede yatış süresini uzatması ve mortalite oranlarını arttırması sebebiyle günlük pratikte yoğun bakım ünitelerinin önemli bir sorunudur. Ancak tanı konulmasındaki zorluk devam etmektedir. Bu sebeple günümüzde HGP ve VİP'nin tedavisinin izleminde lökosit sayısı, immünglobulinler ve proinflamatuvar sitokinler gibi klasik laboratuvar verilerinin ve skorlama sistemlerinin dışında CRP ve PCT gibi diğer biyolojik belirteçlerden de faydalanılmaktadır.

Klinik pratikte CRP ve PCT'i karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. Simon tarafından oluşturulan 12 çalışmalık bir metaanalizde erişkinlerde bakteriyel kökenli inflamasyonu, noninfektif inflamasyon sebeplerinden ayırmada PCT düzeyi CRP'ye kıyasla daha sensitif (%88 vs %75) ve daha spesifik (%81 vs %67) olarak saptanmıştır (138). Holm'un yaptığı bir çalışmada pnömonili hastaların tesbitinde PCT'nin, CRP'ye kıyasla daha üstün olmadığı; ancak *Mycoplasma pneumoniae*'nin diğer bakteriyel infeksiyonlardan ayırımında PCT'nin, CRP'ye göre daha üstün olduğu tesbit edilmiş (139). Çalışmamızda CRP ve PCT değerleri arasında başlangıç ve takipte anlamlı fark saptanmamakla beraber PCT değerlerinde istatistiksel anlama ulaşmayan bir düşme izlenmektedir. Her ne kadar, PCT ve CRP için tedavinin 4. günü kontrol yapılması esas alınıyorsa da, çoğu hastanın konsültasyon yoluyla göğüs hastalıkları tarafından diğer kliniklerde değerlendirilen ve yattığı kliniklerce antibiyotik tedavisi verilen olgular olması nedeniyle tedavinin aksamış/gecikmiş olma olasılığı da bulunmaktadır.

Bunun dışında literatürde KPİS, CRP ve PCT'i birlikte ele alan araştırmalar da bulunmaktadır. 2008'de Ramirez tarafından 20 VİP şüphesi olan hastada yapılan bir çalışmada (bunlardan da sadece 9 tanesinin tanısı mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış) PCT, CRP ve KPİS değerleri aralıklı olarak değerlendirilmiş (140). VİP tanısı mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış hastalarda, kanıtlanmamış olanlara göre PCT değeri daha yüksek olarak saptanmış. Bu çalışmada en iyi sensitivite ve spesifite (sırasıyla %78 ve

%97 olacak şekilde) PCT ile ilişkilendirilmiş. KPİS aynı sensitivitede, ama daha düşük spesifiteye (%80) sahip; CRP ise en kötü sensitivitede (%56) ancak nisbeten daha iyi bir spesifiteye (%91) sahip olarak saptanmış. 6'nın üzerindeki KPİS değerlerinin 2,99 ng/ml'nin üzerindeki PCT değerleri ile kombine edilmesinin ise sensitiviteyi arttırmadığı (%67) ancak %100 spesifite ile sonuçlandığı bulunmuş. Sonuç olarak da PCT'nin VİP tanısında faydalı olabileceği ve eşik değerlerinin altındaki düzeylerinin KPİS ile kombine edildiği durumda VİP tanısında yanlış pozitiflik oranını azalttığı saptanmış (140). Bizim çalışmamızda ise başlangıç ve takip KPİS, CRP ve PCT parametreleri arasında HGP tanısına destek amaçlı sensitivite ve spesifite değerleri açısından anlamlı fark saptanmazken; yine KPİS, CRP ve PCT'nin kendi aralarındaki ilişkisi incelendiğinde istatistiksel anlamlı bir sonuç saptanmadı. Ancak tüm parametreler tek başına değerlendirildiğinde; ateş, lökosit, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, sekresyon, mikrobiyolojik üreme ve KPİS'in takip değerlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel anlamlı fark saptandı. Bu sonuç da klinik parametrelerin CRP, PCT gibi laboratuvar verilerine göre takipte daha yararlı olduğunu desteklemektedir. PCT değerlerinde de anlamlı olmasa da tedavi sonrası düşme saptanmış olması, izlemde kullanımı en az önerilecek parametrenin CRP olduğunu düşündürmektedir.

Hastanede uzun yatış süresi de HGP için bir diğer risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada hastaların çoğunun (%84,7) hastanede 5 günden uzun süre yatmakta olduğu tesbit edilmiş (141). Yine nozokomiyal infeksiyonların da hastanede yatış süresini, tedavi maliyetini ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Lim'in yaptığı çalışmada yaşlıların hastanede yatış ile ilişkili nozokomiyal infeksiyon, fonksiyon kaybı, immobilité ve konfüzyon gibi komplikasyonların gelişimi açısından daha çok risk altında oldukları belirtilmiştir (142). Bu çalışmada sepsisin hastaneden taburculuğu geciktiren sebepler arasında 2. sıklıkta yer aldığı ve bunların da çoğunluğunun hastane kökenli sepsisler olduğu bildirilmiş. Pnömoni ve üriner sistem infeksiyonları,



çalışma hastalarında görülen en sık nozokomiyal infeksiyonlar olarak saptanmış (142).

Çalışmamızda yatış süresini 10 günün altı ve üstü olacak şekilde 2 gruba ayırarak; bunun 6 KPİS parametresi, toplam KPİS değeri, CRP, PCT değeri ve HGP gelişim süresi ile ilişkisini incelendi. Sadece CRP düzeyinin, hastanede uzun süre (10 günün üstünde) yatan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin yüksek olduğu saptandı, diğer parametrelerin yatış süresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunmadı. Ancak bu sonuçlar hastaların esas hastaneye yatış tanısı ve komorbid hastalıkları nedeniyle yatış süresinin uzadığı ve bu yüzden KPİS, CRP ve PCT gibi parametrelerle ilişkisinin bulunamadığı şeklinde yorumlanmıştır.

Hastanede gelişen infeksiyonlar arasında en sık mortalite nedeni pnömonilerdir (4). Çevik'in bir çalışmasında pnömoni gelişmesinin yoğun bakım biriminde yatan hastalarda mortaliteyi 3 kat arttırdığı gösterilmiştir (28). Yine bakteriyemi gelişen olgularda, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* gibi sorun bakterilerle oluşan pnömonilerde, yaşlı hastalarda (>60 yaş), uygunsuz antibiyotik kullananlarda ve VİP'lerde doğrudan pnömoniye bağlı mortalite oranının arttığı bilinmektedir (1,2,29,30).

Bu konu ile ilgili yapılan prospektif deneysel kohort çalışmada (3) ise yoğun bakım ünitelerinde takip edilirken VİP gelişen 75 hastada PCT, CRP ve klinik skorların (KPİS ve SOFA) tanısal değerliliği karşılaştırılmış. Ayrıca hastalar tanı aldıktan sonra 28 gün boyunca takip edilmiş ve mortalite oranları değerlendirilmiş. PCT, CRP ve SOFA değerleri 0 ve 4. gün bakılmış. Survey oranları direkt olarak PCT, CRP, SOFA ve APACHE II düzeylerinin takipteki artış oranları ile ilişkilendirilmiş. KPİS düzeyinin takipte artışı ise surveye etkili olarak bulunmamış ( $p= 0,59$ ). Uygunsuz antibiyotik tedavisi alan 20 hastanın %50'si tanı sonrası 28 günlük takipte yaşarken, uygun

antibiyotik tedavisi alan 55 hastanın %65,5'u 28. gündeki takipte yaşadığı saptanmış ( $p=0,29$ ). Bizim çalışmamızda ise CRP değerindeki düşmenin 1 aylık mortalite ile ilişkisi saptanmadı. Ancak istatistiksel anlamlı olmasa da 1 ay sonunda ölen 5 hastanın 3'ünde CRP'deki yüksekliğin devam ettiği görüldü. Yine çalışmamızda 1 ay sonra ölen 5 hastanın tümünde tanı anındaki PCT düzeyi 0,05'in üzerinde idi ve bunların 4'ünde takipte de PCT yüksekliği devam ediyordu. KPİS açısından bakıldığında ise 1 ay sonundaki mortalite oranları ile yine anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sonuç olarak mortaliteyi etkilemesi beklenen parametrelerin istatistiksel anlamlı etkisinin olmaması, çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ile ilişkilendirildi.

## VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada HGP tedavisinin izleminde KPİS klinik skorlama sistemi, CRP ve PCT biyobelirteçlerinin kullanımı, birbirleriyle ve kısa dönem mortalite oranı ile ilişkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan 25 hastada HGP gelişimine kadar geçen süre ortalama  $9,4 \pm 8,2$  gündü. 1 aylık takip sonucunda ise 5 (%20) hastada mortalite saptandı.

Çalışmadaki hastaların yaşları ve KOAH, nörolojik hastalık varlığı ile KPİS, CRP ve PCT düzeyleri, HGP gelişim zamanı, hastanede yatış süresi ve mortalite oranları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Olguların HGP tanısı aldığındaki ve antibiyotik tedavisini takip eden 3. gündeki ateş, lökosit, sekresyon niteliği, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı ve toplam KPİS değerleri karşılaştırıldığında, bu değerlerde anlamlı bir düzelme izlendi ( $p < 0.05$ ). Hastaların solunumsal örneklerinin incelenmesinde ilk gün %28 oranında mikrobiyolojik üreme varken, 3. gün %36 oranında üreme oldu. Ayrıca üremesi olan hastaların %71'inde KPİS değeri 6'nın üstünde, %29'unda 6 ve altında bulundu ve bu değerler arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ ).

Tanı ve takipteki CRP ve PCT değerlerinin değişimi (PCT için izlemde tanıya göre düşmüş olmakla birlikte) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ). KPİS, CRP ve PCT için başlangıç ve izlem değerlerinin kendi aralarında anlamlı ilişki göstermediği bulundu ( $p > 0.05$ ).

Yaş ile HGP gelişmesine kadar geçen süre korelasyon analizi yoluyla incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ve yaş

artıkça HGP gelişme zamanının kısaltıldığı tesbit edildi. Yaş dışında ateş, lökosit, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> değeri, KOAH varlığı, KPİS değeri, CRP-PCT düzeyleri ve hastanede yattığı süre ile HGP gelişme süresi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p>0.05).

Hastanede yatış süresi ve mortalite oranları ile 6 KPİS parametresi, KPİS, CRP, PCT değerleri ve HGP gelişim süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki izlenmedi (p>0.05).

Çalışmamızın sonucunda; HGP tedavisinin izlemi açısından KPİS klinik skorlama sistemi ile PCT ve CRP biyobelirteçleri değerlendirildiğinde, izlemde kullanımı en uygun olan parametre bir klinik skorlama sistemi olan KPİS olarak bulundu. İkinci sırada PCT yer almaktaydı, CRP ise izlemde uygun bir belirteç olarak bulunmadı. KPİS, PCT ve CRP arasında ilişki saptanmadı. Mortaliteyi belirlemek açısından hiçbir parametrenin etkinliği saptanmadı. Ancak daha kesin sonuçlara ulaşmak için, daha fazla olgu üzerinde yapılacak çalışmalar gerekmektedir

## VII. ÖZET

HGP, nozokomiyal infeksiyonlar içinde ikinci sıklıkta görülen infeksiyon olmakla birlikte, mortalitesi en yüksek olan infeksiyondur. Tanı konur konmaz uygun antibiyotik tedavisinin uygulanmaya başlanması mortalite üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Ancak erken dönemde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve tedavinin devamı veya sonlandırılmasına karar verilmesi konusunda klinisyene yardımcı olabilecek bazı skorlama sistemleri ya da belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Araştırmamızda hastanede gelişen pnömonide "klinik pulmoner infeksiyon skoru" ile CRP ve PCT olmak üzere infeksiyon belirteçlerinin tedavi izlemi ve mortaliteye etkisini belirlemeyi ve KPİS-PCT ve CRP arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya 25 HGP tanılı hasta dahil edildi. İlk gün başlangıç KPİS ve CRP, PCT değerleri bakıldıktan sonra TTD Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı Ve Tedavi Uzlaşım Raporu'nda önerilene uygun antibiyotik tedavisi başlandı. 3. gün takip KPİS değerine ve 4. gün takip CRP ile PCT değerlerine tekrar bakıldı. Hastalar tanı sonrası 1. ayda değerlendirilerek mortalite bilgisi alındı.

Çalışmaya aldığımız 25 olgunun 14'ü (%56) kadın, 11'i (%44) erkek idi. Yaş ortalaması  $65,6 \pm 15,16$  olarak bulundu. HGP gelişimine kadar geçen süre incelendiğinde ortalama  $9,4 \pm 8,2$  gün olarak saptandı. Yaş ile KPİS, CRP, PCT, HGP gelişim süresi, hastanede yatış süresi ve mortalitenin ilişkisi incelendiğinde hiçbir parametrede anlamlı bir değişiklik saptanmadı ancak yaşın artışı ile HGP gelişme zamanının korelasyon analizinde bu 2 parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ve (-) yönde korelasyon saptandı. Tüm olguların ateş, lökosit, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, sekresyonun niteliği, mikrobiyolojik üreme ve toplam KPİS'ten oluşan parametrelerinin takip değerlerinde başlangıca göre istatistiksel anlamlı değişiklik saptandı.

KPİS değerine en fazla etkili olan parametre PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranıydı. İnfeksiyon belirteçlerinden CRP ve PCT değerlerinde ise başlangıç ve takip değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastanede yatış süresi ve 1 aylık mortalite ile 6 KPİS parametresi, KPİS, CRP, PCT ve HGP gelişim süresi arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak, HGP tedavisinin izleminde klinik skortlama sistemi olan KPİS; CRP ve PCT gibi biyobelirteçlerden daha üstün bulunmuştur, ancak hiçbirinin mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır. Daha kesin sonuçlar için, olgu sayısının daha yüksek olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

## VIII. SUMMARY

Hospital-acquired pneumonia (HAP) is the second most common infection among all nosocomial infections, which has the highest mortality rates. It has been shown that starting treatment as soon as the diagnosis was administered is effective on the mortality rates. But clinicians need some scoring systems and biomarkers to evaluate the treatment responses during the early period and to decide whether to continue the treatment or not.

The aim of the study was to determine the effect of “clinical pulmonary infection score” (CPIS) and the infection biomarkers; C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) on the treatment and to the mortality rates during the follow up period, as well as the association between CPIS, CRP and PCT.

25 patients with HAP were included in this study. After performing CPIS, CRP and PCT assays, suitable antibiotic treatment was initiated at first day according to TTD Hospital-acquired pneumonia Diagnosis and Treatment Task Force recommendations. On the 3<sup>rd</sup> day CPIS evaluation and on the 4<sup>th</sup> day CRP and PCT analysis were repeated. All the patients' one month mortality rates were recorded.

Among the 25 patients, there were 14 female (%56) and 11 males (%44). The mean age of the patients was  $65,60 \pm 15,16$  years. The mean duration for HAP development was  $9,4 \pm 8,2$  days. No association between age and CPIS, CRP, PCT, HAP development duration, hospital stay time and mortality rate was found. However, the correlation analysis yielded that as the age increased HAP development duration decreased. Among the CPIS parameters, we demonstrated a significant change between the first

and the follow-up values of fever ( $p=0,046$ ), leukocyte ( $p=0,001$ ), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>( $p=0,016$ ), secretion presence ( $p=0,001$ ), culture positivity ( $p=0,01$ ) as well as total CPIS ( $p=0,030$ ). However, there wasn't a significant difference in CRP and PCT levels. We couldn't show any relation between CPIS domains, total CPIS, CRP, PCT, HAP development duration and admission duration as well as mortality rates.

As a result, CPIS was found to be better in monitoring the HAP treatment than the biomarkers such as CRP and PCT. However, none of them had an effect on mortality. Studies including more patients are necessary to make precise comments.



## IX. KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society: Hospital-acquired, Ventilator associated and Healthcare- associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med Vol 171. pp 2005;388-416.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. MMWR 1997;46 (No:22-1).
3. Seligman R, Meisner M, Lisboa T, et al: Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. Crit Care 2006; 10:R125.
4. Türk Toraks Dergisi 2009;10: 2 Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı Ve Tedavi Uzlaşısı Raporu
5. Rello J, Ausina V, Castella J, Net a; Prats G. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. Chest 1992;102:525-9.
6. Mamıkoğlu L, Günseren F, Özçelik FT, ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde hastane infeksiyonları: 1994- 1995. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1998;2:42-5.
7. Dağ Z, Coşkun D, Göktaş P. Genel cerrahi kliniklerinde postoperatif infeksiyon surveyansı. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1998;2:103-11.
8. Tun K, Temiz C, Attar A, ark. Nöroşirürji yoğun bakımında nozokomiyal infeksiyonlar. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1999;3:51-4.
9. Çetin ÇB, Yalçın AN, Turgut H, ark. Pamukkale Üniversitesi Hastanesinde hastane infeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1999;3:161-4.
10. Willke A, Baskan S, Palabıyıköğlu İ, Köse T. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesinde 1992- 1998 yıllarında gözlenen hastane infeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2001;5:31-7.

11. Taşyaran M, Ertek M, Çelebi S, ark. Atatürk Üniversitesi Hastaneleri'nde hastane infeksiyonları: 1999 yılı sonuçları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2001;5:38-42.
12. Özkurt Z, Erol S, Parlak M, Yılmaz Ş. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde hastane infeksiyonları: 1998 yılı sonuçları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000;4:156-9.
13. Yalçın AN, Bakır M, Hayran M, ark. İki farklı üniversite hastanesinde hastane infeksiyonlarının ekonomik yönden karşılaştırılması. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1998;2:46-9.
14. Balaban E, Aksaray S, Erdoğan H, ark. Yoğun bakım ünitelerinde saptanan bakteriyel nozokomiyal pnömoni etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. İnfeksiyon Dergisi 2001;15:467-72
15. Intensive care antimicrobial resistance epidemiology (ICARE) surveillance report, data summary from January 1996 through December 1997: a report from the National Nosocomial Surveillance (NNIS) System. Am J Infect Control 1999;27:279-84.
16. Akalın H, Özakin C, Kahveci F, ark. Hastanede gelişen pnömoniler. Flora 1999;4:253-7.
17. Esen S, Leblebicioğlu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. Scand J Infect Dis 2004;36:144-8
18. Woske HJ, Roding T, Schulz I, Lode H. Ventilator associated pneumonia in a surgical intensive care unit: epidemiology, etiology and comparison of three bronchoscopic methods for microbiological specimen sampling. Crit Care 2001;5:167-73
19. Akkuş N, Biberöglü K, Tarhan O. Yoğun bakım ünitesinde infeksiyon risk faktörleri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi deneyimi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1997;1:101-5.
20. Şimşek S, Yurtseven N, Gerçekoğlu H, et al. Ventilator associated pneumonias in a cardiothoracic surgery centre postoperative intensive care unit. J Hosp Infect 2001;47:321-4.

21. Aybar M, Topeli A. Dahili yoğun bakım ünitesinde ventilatörle ilişkili pnömoni epidemiyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001;1:41-6.
22. Ertuğrul B, Yıldırım A, Ay P, ark. Acil cerrahi yoğun bakım biriminde ventilatör ile ilişkili pnömoni etkenleri ve risk faktörleri. X. Türk Klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim 2001, Adana. Kongre kitapçığı, s:334 (P21/20).
23. Ertugrul BM, Yildirim A, Ay P, Oncu S et al Ventilator associated pneumonia in surgical emergency intensive care unit. *Saudi Med J* 2006;27:52-7.
24. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Moreno CA, Mehta Y, Higuera F, Cuellar LE, Arikan OA, Abouqal R, Leblebicioglu H; International Nosocomial Infection Control Consortium. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med.* 2006;145:582-91.
25. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:867-903.
26. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan OA, Ozgültekin A et al. Turkish Branch of INICC. Device-associated hospitalacquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect.* 2007;65:251-7.
27. Sevinç C, Şahbaz S, Uysal U, Kılınç O, et al. Microbiologic spectrum and prognostic factors of hospital-acquired pneumonia cases *Tuberk Toraks.* 2007;55:153-9.
28. Çevik MA, Yılmaz GR, Erdinç FŞ, ark. Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde mortalite ile ilişkili faktörler ve nozokomiyal infeksiyonla mortalitenin ilişkisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001;1:47-55.
29. Chastre J, Fagon JY, Trouillet JL. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis* 1995; 21 (Suppl 3): 226-37.

30. Sanders WE Jr, Sanders CC. Cycling of antibiotic an approach to circumvent resistance in specialize units of the hospital. *Clin Microbiol Infect* 1996;1:223-5.
31. Lynch JP III: Hospital-acquired pneumonia, risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 2001;119:373S-384S.
32. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Alvarez-Moreno C, et al. Device-Associated Nosocomial Infections in 55 Intensive Care Units of 8 Developing Countries. *Ann Intern Med.* 2006;145:582-91.
33. Erdem H, Oncul O. A review of the current place of glycopeptides in Turkish Medical practice. *Curr Ther Res Clin Exp* 2007;68:49-66
34. Erbay H, Yalcin AN, Serin S, Turgut H et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive care medicine.* 2003;29:1482-8.
35. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000–2003) in Turkey: results of the MYSTIC ProGram. *Diagnostic microbiology and infectious disease.* 2007;59:453-7.
36. Vahaboglu H, Budak F, Kasap M, Gacar G et al. High prevalence of OXA-51-type class D beta-lactamases among ceftazidime-resistant clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: co-existence with OXA-58 in multiple centres. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:537-42.
37. Kolayli F, Gacar G, Karadenizli A, Sanic A, Vahaboglu H. PER-1 is still widespread in Turkish hospitals among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *FEMS Microbiol Lett.* 2005;249:241-5.
38. Biberoglu K, Tarhan O. Nozokomiyal pnömoni (Hastane kökenli pnömoni). *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998;2:63-70
39. Castello J, Puzo C, Austina V. Diagnosis of pneumonia with a method of protected bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 1991;4:407-8.
40. Mc Ritchie DI, Matthews JG, Fink MP. Pneumonia in patients with multiple trauma. *Clin Chest Med* 1995;16:135-46.

41. Dever LJ, Johanson WG. Pneumonia complicating adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1995;16:147-53.
42. Torres A, Azhar R, Gatel JM. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilating patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523-8.
43. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic resistant microorganisms. *Chest* 1999;115 (3 suppl):34-41.
44. Adem E, Özkan M, Dizer U, ark. Ventilatöre bağlı pnömoniler den izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç paternleri. *Flora* 2000;5:189-94.
45. Chastre J, Trouillet JL, Fagon JY. Nosocomial Pneumonia. In: Cunha BA (ed). *Infectious Diseases in Critical Care Medicine*. Marcel Dekker, Inc. New York. 1998:247-84.
46. Dore P, Robert R, Grollier G, et al. Incidence of anaeropes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1292-8.
47. Akça O, Koltka K, Uzel S, ark. Risk factors for early-onset, ventilator associated pneumonia in critical care patients. *Anesthesiology* 2000;93:638-45.
48. Yetkin A, Öztürk E, Aldemir Ö, ark. Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalarda saptanan nozokomiyal pnömoni ataklarının değerlendirilmesi. 9.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim 1999, Antalya. Özet Kitabı, s:264 (Özet No: P317).
49. Berk H, Çağatay A, Özcan P, ark. Yoğun Bakım Biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkenleri ve duyarlılıkları. X. Türk Klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim 2001, Adana. Kongre kitapçığı, s:335 (P21/21).
50. Saltoğlu N, Öztürk C, Taşova Y, ark. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon nedeniyle izlenen hastalarda etkenler, risk faktörleri, antibiyotik direnci ve prognozun değerlendirilmesi. *Flora* 2000;5:229-37.

51. Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J. The role of *Candida* spp. isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998;114:146-9.
52. El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, et al. Significance of the isolation *Candida* spp. from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:583-90.
53. Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, et al. Herpes simplex virüs in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet* 2003;362:1536-41.
54. Jaber S, Chanques G, Borry J, et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: Associated factors and consequences. *Chest* 2005; 127:233-41.
55. Leung AY, Chan M, Cheng VC, et al. Quantification of adenovirüs in the lower respiratory tract of patients without clinical adenovirus-related respiratory disease. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1541-4.
56. Cook DJ, Kollef MH. Risk factors for ICU- acquired pneumonia. *JAMA* 1998;279:1605-6.
57. İbrahim HE, Linda T MRT, Cherie H BS, Fraser VJ, et al. The occurrence of ventilator associated pneumonia in a community hospital. *Chest* 2001;120:555-61.
58. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318-24.
59. Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006;130:597-604.
60. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1993;104:1230-5.
61. Niederman MS. Bronchoscopy in nonresolving nosocomial pneumonia. *Chest* 2000;117 (4 suppl):212-18.

62. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Crit Care Med* 1999;159:1249-56
63. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
64. Nosocomial or hospital-acquired pneumonia. In: Fein A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H (eds). *Diagnosis and Management of pneumonia and respiratory infections*. Professional Communications Inc. A Medical Publishing Company 1999:119-32.
65. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:97-103.
66. Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, Finkelstein R. Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:293-8.
67. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, et al. Ventilator associated pneumonia caused by potentially drug resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:531-9.
68. Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1995;16:61-93.
69. Grossmann RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator associated pneumonia. *Chest* 2000;117 (suppl):177-81.
70. Nseir S, Marquette CH. Diagnosis of hospital-acquired pneumonia: postmortem studies. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17:707-16.
71. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger DC, Winn WC Jr. *Color atlas and textbook of Diagnostic Microbiology*, 5th ed, Lippincott, NY 1997;s:69-120.

72. Jourdain B, Novara A, Joly-Goulliou ML, et al. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:241-6
73. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Neviere R, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: Prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Crit Care Med* 1995;151:1878-88.
74. Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, Cleverley J, Dilworth P, Fry C, Gascoigne AD, Knox A, Nathwani D, Spencer R, Wilcox M. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Jul;62 (1):5-34. Epub 2008 Apr 29. Review.
75. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676-85.
76. Kollef Mh, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes. Implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998;113:412-20.
77. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196-200.
78. Michaud S, Suzuki S, Harbarth S. Effect of design-related bias in studies of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1320-5.
79. Pedro SG. Are quantitative cultures useful in the diagnosis of hospital acquired pneumonia? *Chest* 2001;119:385-90.
80. Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial



- pneumonia: Impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998;26:236-44.
81. Dorca J, Mannesa F, Esteban L, et al. Efficacy, safety and therapeutic relevance of transthoracic aspiration with ultrathin needle in nonventilated nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1491-6.
  82. Torres A, Jimenez P, Puigndela Bellacasa J, et al. Diagnostic value of nonfluoroscopic percutaneous lung needle aspiration in patients with pneumonia. *Chest* 1990;98:840-4.
  83. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al. De-escalation therapy in ventilator associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:2183-90.
  84. Colardyn F. Appropriate and timely empirical antimicrobial treatment of ICU infections: a role for carbapenems. *Acta Clin Belg* 2005; 60: 51-62.
  85. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, 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: 969-70.
  86. Barbot A, Venisse N, Rayeh F, Bouquet S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. *Intensive Care Med.* 2003;29:1528-34.
  87. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:345-55.
  88. Ergüt SB, Dizbay M, Özdemir K, Mahli A, Arman D. Ventilator ilişkili Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) Pnömonisi Olgularında Linezolid Deneyimi. *EKMUD Kongresi* 2007.
  89. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, et al. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2001;120:955-70

90. Cunha BA. Nosocomial pneumonia: diagnostic and therapeutic considerations. *Med Clin North Am* 2001;85:79-114.
91. 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;122:262-8.
92. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
93. Moreno R, Morais P. Outcome prediction in intensive care: Results of a prospective, multicenter, Portuguese study. *Intensive Care Med* 1997;23:177-86.
94. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996;275:866-9.
95. Savaş İ. Hastane Kökenli Pnömoniler. İn: Numanoğlu N, Wilke A (eds) *Güncel Bilgiler Işığında: Pnömoniler'de*, 1. baskı, Ankara: Bilimsel tıp yayınevi;2000:59-73.
96. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, et al. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994;22:55-60.
97. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;286:1754–8.
98. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic 'blind' bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1121-9.
99. Miller PR, Johnson JC 3rd, Karchmer T, Hoth JJ, et al. National nosocomial infection surveillance system: from benchmark to bedside in trauma patients. *J Trauma*. 2006;60:98-103.
100. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. 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.
101. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2010; 14:203.
  102. P'ovoia P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Medicine* 2002;28 (3):235-43.
  103. Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, Sund M, Lowe GDO, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clinical Chemistry* 2000;46 (7):934-8.
  104. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999 Nov-Dec;17 (6):1019-25. Review.
  105. Melbye H, Stocks N. Point of care testing for C-reactive protein—a new path for Australian GPs? *Aust Fam Physician.* 2006 Jul;35 (7):513-7.
  106. Flanders SA, Stein J, Shochat G. et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004;116 (8):529-35.
  107. Almirall J, Bol'ibar I, Toran P. et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;125 (4):1335-42.
  108. V'azquez E.Garc'ia, Mart'inez JA, Mensa J. et al. C-reactive protein levels in community acquired pneumonia. *Eur Resp J* 2003;21:702-5.
  109. Offidani M, Corvatta L, Malerba L, Piersantelli MN, Manso E, Leoni P. Diagnostic value of C-reactive protein in discriminating fungal from nonfungal pulmonary infiltrates in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer.* 2006 Aug;14 (8):874-7. Epub 2006 Feb 15.
  110. van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower

respiratory tract: systematic review. *BMJ*. 2005 Jul 2;331 (7507):26. Epub 2005 Jun 24. Review.

111. Coelho L, P' ova P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007;11 (4):R92.
112. Chastre J, Luyt CE, Trouillet JL, Combes A. New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Oct;12 (5):446-51.
113. Maier M, Wutzler S, Lehnert M, Szermutzky M, Wyen H, Bingold T, Henrich D, Walcher F, Marzi I. Serum procalcitonin levels in patients with multiple injuries including visceral trauma. *J Trauma*. 2009 Jan;66 (1):243-9.
114. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 1998 Jul;24 (7):680-4.
115. Shehabi Y, Seppelt I. Pro/Con debate: is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients? *Crit Care*. 2008;12 (3):211. Epub 2008 May 2.
116. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections--hope for hype? *Swiss Med Wkly*. 2009 Jun 13;139 (23-24):318-26.
117. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004 Feb 21;363 (9409):600-7.
118. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Müller B. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized

- trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jul 1;174 (1):84-93. Epub 2006 Apr 7.
- 119.** Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, Périat P, Bucher HC, Christ-Crain M. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 13;168 (18):2000-7; discussion 2007-8.
- 120.** Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, Neidert S, Fricker T, Blum C, Schild U, Regez K, Schoenenberger R, Henzen C, Bregenzer T, Hoess C, Krause M, Bucher HC, Zimmerli W, Mueller B; ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Sep 9;302 (10):1059-66.
- 121.** Stolz D, Smyrnios N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, Marsch S, Azzola A, Rakic J, Mueller B, Tamm M. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J*. 2009 Dec;34 (6):1364-75. Epub 2009 Sep 24.
- 122.** Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Régnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M; PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Feb 6;375 (9713):463-74. Epub 2010 Jan 25.
- 123.** Charles PE, Kus E, Aho S, Prin S, Doise JM, Olsson NO, Blettery B, Quenot JP. Serum procalcitonin for the early recognition of nosocomial infection in the critically ill patients: a preliminary report. *BMC Infect Dis*. 2009 Apr 22;9:49.

124. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing Health-care-associated pneumonia, 2003. *MMWR* 2004; 53 (RR-3): 1–35.
125. Fortaleza CM, Abati PA, Batista MR, Dias A. Risk Factors for Hospital-Acquired Pneumonia in Nonventilated Adults. *Braz J Infect Dis*. 2009 Aug;13(4):284–8.
126. Dandagi GL. Nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Lung India*. 2010 Jul–Sep; 27(3): 149–153.
127. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Behnke M, Rüden H. Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Surveillance System. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Apr;28(4):466–72. Epub 2007 Mar 16.
128. Napolitano LM. Use of severity scoring and stratification factors in clinical trials of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug 1;51 Suppl 1:S67–80.
129. Dominguez AA, Arango MV, Torres A. Treatment failure in patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27(1):104–114.
130. Vallés J, Mesalles E, Mariscal D, del Mar Fernández M, Peña R, Jiménez JL, Rello J. A 7-year study of severe hospital-acquired pneumonia requiring ICU admission. *Intensive Care Med*. 2003 Nov;29(11):1981-8. Epub 2003 Sep 10.
131. Deng Z, Hu BJ, He LX, Gao XD, Li HY, Chen XH, Wang WJ, Ren JL, Han HM. A multicenter prospective cohort study on risk factors for hospital-acquired pneumonia in the elderly. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2008 Jan;47(1):31-5.
132. Hilker R, Poetter C, Findeisen N, Sobesky J, Jacobs A, Neveling M, Heiss WD. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke* 2003; 34: 975–81.

133. Shorr AF, Cook D, Jiang X, et al.; Canadian Critical Care Trials Group. Correlates of clinical failure in ventilator-associated pneumonia: insights from a large, randomized trial. *J Crit Care* 2008;23(1):64-73.
134. Swoboda SM, Dixon T, Lipsett PA. Can the clinical pulmonary infection score impact ICU antibiotic days? *Surg Infect (Larchmt)*. 2006 Aug;7(4):331-9.
135. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2004 May;30(5):844-52. Epub 2004 Feb 4.
136. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* 2009;302 (21):2323-29.
137. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Vallés J, Rello J. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest*. 1997 Oct;112(4):1050-4.
138. Simon L, Gauvin F, Amre D. K, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 200;39 (2):206-17.
139. Holm A, Pedersen S. S, Nexoe J, Obel N, Koldkjaer O, Pedersen C. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *British Journal of General Practice* 2007;57(540):555-60.
140. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, Menéndez R, Asenjo MA, Torres A. *Eur Respir J*. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. 2008 Feb;31(2):356-62. Epub 2007 Oct 24.

- 141.** Sopena N, Sabrià M; Neunos 2000 Study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest*. 2005 Jan;127(1):213-9.
- 142.** Lim SC, Doshi V, Castasus B, Lim JK, Mamun K. Factors causing delay in discharge of elderly patients in an acute care hospital. *Ann Acad Med Singapore*. 2006 Jan;35(1):27–32.



## X. EKLER

### Ek 1: Gönüllü Olur Formu örneği

#### HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

##### **ARAŞTIRMANIN ADI: Hastanede Gelişen Zatürrede "Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skoru" ve Bazı İnfeksiyon Belirteçlerinin Tanı ve İzlemedeki Rolü**

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

##### **BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?**

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalanmanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir.

Bu çalışmaya katılımınızdan bağımsız olarak "Hastanede Gelişen Zatürre" tanısı konulduktan sonra uygun tedaviler gerektiği şekilde ve zamanda yapılacak, kararınız hastalığınızın gerektirdiği tedavide bir değişiklik yaratmayacaktır. Çalışma sırasında sadece hastalığınızın tanısı konulduğu andaki ve sonraki izleminiz sırasında bakılan, dosyanıza kayıt edilen veriler kullanılacaktır.

##### **ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR?**

Hastanede Gelişen Zatürre tanısı alan hastalarda "Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skoru" denilen bir değerlendirmenin ve bazı infeksiyon belirteçlerinin tanı ve tedavi izlemindeki değerini belirlemek amaçlanmaktadır.

### **ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:**

Size çalışma amaçlı herhangi bir ek tektik veya tedavi yapılmayacaktır. Sadece hastane dosyanızdaki bazı veriler kullanılacaktır. 1 ay sonra size telefonla durumunuz hakkında bilgi edinmek için ulaşılabilecektir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMAMIM NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?**

Araştırma sırasında hastalığınıza ait yapılan tetkiklere ve tedavinize karışılmayacaktır. Dosyanızdaki veriler değerlendirilecektir. Bu yüzden çalışmaya katılmanızın herhangi bir riski bulunmamaktadır.

### **ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?**

Hastalığın tanısının erken konabilmesi ve seyrinin önceden tahmin edilebilmesi bundan sonra sizin gibi hastalığı olan hastaların tedavi edilebilme ve iyileşme sürecine katkıda bulunabilecektir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?**

Bu araştırmaya katılımınızın size hiçbir ek maliyeti olmayacaktır. Bağlı bulunduğunuz sağlık kurumu ya da özel sigorta şirketine herhangi bir ek maliyet olmayacaktır.

### **KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?**

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi ( "Çalışma Verileri") toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Doktorunuz çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

## **SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER**

Dr. Seher Satar

CBÜTF Göğüs Hastalıkları AD.- MANİSA

GSM: 0 505 825 23 03

### **Çalışmaya Katılma Onayı**

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi tedavim hakkındaki bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

*Hastanın adresi :*

*Hastanın telefonu :*

*Hastanın Adı Soyadı : İmzası Tarih*

*Vasinin Adı Soyadı : İmzası Tarih*

*Vasinin adresi ve telefonu :*

*Rıza alım işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden*

*Adı Soyadı Görevi İmzası Tarih*

*Açıklamaları yapan araştırmacının*

*Adı Soyadı İmzası Tarih*

## Ek 2: Olgu Rapor Formu örneği

### OLGU RAPOR FORMU

|  |              |                                  |                                    |             |
|--|--------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------|
| <b>HASTA BİLGİLERİ</b>   |              | <b>Tarih:</b>                    |                                    |             |
| <b>Adı Soyadı:</b>   |              | <b>Protokol No:</b>              |                                    |             |
| <b>Yaş:</b>  |              | <b>Telefon:</b>                  |                                    |             |
| <b>Yattığı Klinik:</b>   |              | <b>Yatış Tarihi:</b>             |                                    |             |
| <b>Primer tanı:</b>  |              | <b>Çıkış Tarihi:</b>             |                                    |             |
| <b>Hastalığın Sonucu:</b> Şifa <input type="checkbox"/>  |              | Haliyle <input type="checkbox"/> | Mortalite <input type="checkbox"/> |             |
| <b>Uygulanan Tedavi:</b>   |              |                                  |                                    |             |
|  | <b>Tanı</b>  |                                  | <b>Takip</b>                       |             |
| <b>Tarih</b>   |              |                                  |                                    |             |
| <b>KPİS</b>  | <b>Değer</b> | <b>Skor</b>                      | <b>Değer</b>                       | <b>Skor</b> |
| <b>Ateş</b><br>0 puan → $\geq 36,1^{\circ}\text{C}; \leq 38,4^{\circ}\text{C}$<br>1 puan → $\geq 38,5^{\circ}\text{C}; \geq 38,9^{\circ}\text{C}$<br>2 puan → $\geq 39^{\circ}\text{C}; \leq 36^{\circ}\text{C}$ |              |                                  |                                    |             |
| <b>Lökosit (<math>\mu\text{L}</math>)</b><br>0 puan → $\geq 4000; \leq 11000$<br>1 puan → $< 4000; > 11000^*$<br>2 puan →<br>*band formu $\geq 50\%$ ise 1 puan ekle   |              |                                  |                                    |             |
| <b>Sekresyon</b><br>0 puan → yok<br>1 puan → var, pürülan değil<br>2 puan → var, pürülan   |              |                                  |                                    |             |
| <b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b><br>0 puan → $> 240$ ya da ARDS<br>1 puan →<br>2 puan → $< 240$ ya da ARDS değil   |              |                                  |                                    |             |
| <b>Akciğer grafi</b><br>0 puan → İnfiltrasyon yok  |              |                                  |                                    |             |

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
| 1 puan → Diffüz/ yamalı infiltrasyon                                     |  |  |  |  |
| 2 puan → Lokalize infiltrat  |  |  |  |  |
| <b>Mikrobiyoloji</b>   |  |  |  |  |
| 0 puan→ Üreme yok /hafif üreme var                                       |  |  |  |  |
| 1 puan→ Orta/fazla üreme var*  |  |  |  |  |
| 2 puan→  |  |  |  |  |
| *Gram boyamada saptananla aynı mikroorganizma ürerse 1 puan daha eklenir |  |  |  |  |
| <b>TOPLAM KPİS</b>   |  |  |  |  |
| <b>CRP</b>   |  |  |  |  |
| <b>PCT</b>   |  |  |  |  |