



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK
İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**AYNI HASTANENİN İKİ FARKLI ÜÇÜNCÜ BASAMAK YOĞUN
BAKIM ÜNİTELERİNDE GELİşEN VENTİLATOR İLİşKİLİ
PNÖMONİLİ HASTALARIN KARşILAşTIRILMASI**

Dr. İlken Uğuz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA/2020



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK
İHTİSAS SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİğİ**

**AYNI HASTANENİN İKİ FARKLI ÜÇÜNCÜ BASAMAK YOğUN
BAKIM ÜNİTELERİNDE GELİŞEN VENTİLATOR İLİŞKİLİ
PNÖMONİLİ HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İlken Uğuz

**Tez Danıőmanı: Doç. Dr. Derya Karasu
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

BURSA/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlama sürecimde bilgi ve klinik tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Ş. Gülsen KORFALI'ya, Doç. Dr. Mehmet GAMLI'ya, Doç. Dr. Korgün ÖKMEN'e, Doç. Dr. Şeyda Efsun ÖZGÜNAY'a, Doktor Öğretim Üyesi H. Erkan SAYAN'a ve başasistanım Uzm. Dr. Canan YILMAZ'a,

Tez projemin her aşamasını büyük bir titizlikle inceleyip en iyisi olması için özen gösteren sevgili hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Derya KARASU'ya ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim süresince benimle bilgi ve klinik tecrübelerini paylaşan, her zaman desteklerini hissettiğim tüm uzmanlarıma,

Uzun, yorucu ve bir o kadar da zevkli geçen asistanlığım boyunca iyi ve kötü günlerimi paylaştığım asistan doktor arkadaşlarıma,

Birlikte uyum içinde çalıştığımız teknisyenlerimize, yoğun bakım hemşirelerimize ve personelimize,

Tez çalışmam süresince bana yardımcı olan Enfeksiyon uzman doktorlarına ve hemşirelerine, beni bugünlere getiren, her türlü desteklerini hep yanımda hissettiğim, sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Hayatıma anlam katan küçük adamım Yekta'ma ve sevgili eşime,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.2. Etiyoloji	3
2.3. Patogenez	4
2.4. Risk faktörleri	5
2.5. Tanı	7
2.5.1. Klinik Tanı	7
2.5.2. Mikrobiyolojik Tanı	8
2.5.2.1. Alt solunum yolu örneklemeleri	10
2.5.3. VİP tanısında biyolojik belirteçler	11
2.5.3.1. Prokalsitonin	12
2.5.3.2. C-Reaktif protein (CRP)	12
2.5.4. Klinik pulmoner enfeksiyon skoru (KPES)	13
2.5.5. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II)	14

2.5.6. Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA).....	15
2.6. Ventilatör ilişkili olaylar.....	16
2.7. Ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesi.....	19
2.8. Tedavi.....	20
2.8.1. Standart tedavi yaklaşımı.....	20
2.8.2. Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri yüksek bakterilerin tedavisinde antibiyotiklerin uzamış veya sürekli infüzyon uygulaması.....	23
2.8.3. Karbapenemaz yapan bakterilerle gelişen pnömonilerde tedavi seçenekleri.....	23
2.8.4. Tedavi yanıtı olmayan hastaya yaklaşım.....	25
2.8.5. Tedavi süresi.....	25
2.9. Mortalite	27
2.10. Mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede yatış süresi	27
2.11. Maliyet.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Verilerin istatistiksel analizi	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

VİP	Ventilatör İlişkili Pnömoni
KPES	Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru
CRP	C-Reaktif Protein
SOFA	Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
APACHE II	Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II
MV	Mekanik Ventilatör
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
FOB	Fiberoptik Bronkoskopi
ETA	Endotrakeal Aspirat
GKS	Glasgow Koma Skoru
PEEP	Positive End Expiratory Pressure
FİO₂	Fraction of Inspired Oxygen
VİD	Ventilatörle İlişkili Durum
VİO	Ventilatör İlişkili Olaylar
İVİD	İnfeksiyona Bağlı Ventilatör İlişkili Durum

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: Klinik Örneklerin Alınma ve Laboratuara Gönderilme Koşulları

TABLO 2: Alt Solunum Yolu Örneklemelerinin Kantitatif Kültürleri İçin Kabul Edilen Eşik Değerler

TABLO 3: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (KPES)

TABLO 4: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II)

TABLO 5: Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA)

TABLO 6: Ventilatör İlişkili Olaylar

TABLO 7: Demografik Veriler

TABLO 8: Enfeksiyon Belirteçleri

TABLO 9: GKS, KPES, SOFA Skorları

TABLO 10: PEEP ve PO_2/FiO_2 Oranları

TABLO 11: Mekanik Ventilatöre Bağlı Hasta Oranları

TABLO 12: ETT/Trakeostomi/Maske O_2 Durumları

TABLO 13: Üreme Yeri ve Etkenleri

TABLO 14: VİP Risk Faktörleri

TABLO 15: Antibiyotik Kullanım Durumları

TABLO 16: El Hijyen Oranı ve Hasta Yatış Hızı

TABLO 17: Hastaların Bir Ay Son Durumları, Mekanik Ventilatörde Kalış, Yatış ve Tanı Süreleri

TABLO 18: Grup İçi KPES, SOFA, CRP ve Prokalsitonin Karşılaştırmaları

TABLO 19: Tüm Hastalarda 30 Günlük Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

TABLO 20: Grup 1’de 30 Günlük Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

TABLO 21: Grup 2’de 30 Günlük Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

TABLO 22: Tüm Hastalarda Yatış Süresini Etkileyen Değişkenler

TABLO 23: Grup 1’de Yatış Süresini Etkileyen Değişkenler

TABLO 24: Grup 2’de Yatış Süresini Etkileyen Değişkenler

TABLO 25: Tüm Hastalarda MV Süresini Etkileyen Değişkenler

TABLO 26: Grup 1’de MV Süresini Etkileyen Değişkenler

TABLO 27: Grup 2’de MV Süresini Etkileyen Değişkenler

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: VİP Patogenezi

ŞEKİL 2: VİP Tanı Kriterleri

ŞEKİL 3: VİP Tanı Algoritması

ŞEKİL 4: VİP'te Ampirik Tedavi Akış Şeması



ÖZET

AYNI HASTANENİN İKİ FARKLI ÜÇÜNCÜ BASAMAK YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE GELİŞEN VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİLİ HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan en erken 48 saat sonra ortaya çıkan nozokomiyal pnömonidir. Bu çalışmada amacımız bir eğitim ve araştırma hastanesinde 2 farklı 3.basamak yoğun bakımda gelişen VİP hastalarının özelliklerini ve 30 günlük mortalitelerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif gözlemsel olan çalışmamıza Ocak 2018- Ocak 2020 tarihleri arasında VİP gelişen 18 yaş üstü erişkin, Grup 1’de 48 ve Grup 2’de 56 hasta olmak üzere toplam 104 hasta dahil edildi. Hastaların yoğun bakım yatış esnasındaki Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II), Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA), Glasgow Koma Skoru (GKS), Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (KPES) ve VİP tanısı konulduktan sonraki 3. 7. ve 30. günlerinde GKS ve SOFA skoru, KPES değeri ile ateş, beyaz küre, C-Reaktif Protein (CRP) ve prokalsitonin değerleri, PEEP değerleri, PO₂/FİO₂ oranları kaydedildi. Hastaların üreme etkenleri karşılaştırıldı. Bir ayın sonundaki mortaliteleri değerlendirildi. Grup 1 ve Grup 2’nin fiziksel koşulları, YBÜ’deki el hijyen oranları, hasta bakımında değişiklik yaratabilecek hemşire eğitim düzeyi ve yoğun bakım ünitelerinin hasta yatış hızı kaydedildi.

Bulgular: Hastaların beyaz küre sayısı, CRP ve vücut sıcaklığı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İki grup arasında yatış günü, tanı aldığı gün, tanı aldıktan 3, 7 ve 30 gün sonra GKS, SOFA ve KPES skorları açısından anlamlı fark saptanmadı. Her 2 grupta da en çok *Acinetobacter baumannii* etkeni tespit edildi. Hasta yatış hızı Grup 2’de anlamlı yüksek saptandı ($p<0.001$). 30 günlük mortalite Grup 1’de %45.8 ve Grup 2’de %48.2 olarak saptandı. SOFA ortalama skorundaki 1 birimlik artışın 30 günlük mortalite riskini 2.214 kat arttırdığı, yatış süresindeki artışın 30 günlük mortalite riskini azalttığı

saptandı (OR=0.891). Grup 2’de yaş oranının 1 birimlik artışı 30 günlük mortalite riskini 1.085 kat arttırdığı, tüm hastalarda ve Grup 1’de SOFA ortalama skorundaki artışın yatış süresini azalttığı saptandı. Tüm hastalarda ve Grup 1’de el hijyen oranının artması MV kalış süresini arttırdığı saptandı.

Sonuç: YBÜ’de VIP tanısı alan hastalarda 30 günlük mortaliteyi %47.1 olarak saptadık. SOFA skorundaki artış 30 günlük mortalite riskini arttırırken yatış süresindeki uzama mortalite riskini azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ventilator ilişkili pnömoni, Yoğun Bakım, Mortalite

ABSTRACT

COMPARISON OF PATIENTS WITH VENTILATOR RELATED PNEUMONIA DEVELOPED IN TWO DIFFERENT TERTIARY INTENSIVE CARE UNITS OF THE SAME HOSPITAL

Objective: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is nosocomial pneumonia that occurs at the earliest 48 hours after intubation in a patient with invasive mechanical ventilation support without pneumonia during intubation. In this study, our aim is to compare the characteristics and 30-day mortality of VAP patients developing in 2 different tertiary intensive care units in a training and research hospital.

Materials and Methods: In our prospective observational study, a total of 104 patients, including adults over the age of 18, 48 patients in Group 1 and 56 patients in Group 2, developed VAP between January 2018 and January 2020. Acute Physiology and Chronic Health Assessment II (APACHE II), Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA), Glasgow Coma Score (GCS), Clinical Pulmonary Infection Score (CPES) and VAP during hospitalization. On the 3rd, 7th and 30th days after the VAP diagnosis, GCS and SOFA score, CPES value, fever, white blood cell, C-Reactive Protein (CRP) and procalcitonin values, PEEP values, PO₂ / FIO₂ ratios were recorded. Mortality at the end of one month was evaluated. The reproductive factors of the patients were compared. The physical conditions of Group 1 and Group 2, the hand hygiene rates in the ICU, the education level of nurses that could create a change in patient care, and the hospitalization rate of the intensive care units were recorded.

Results: When the white blood cell count, CRP and body temperature of the patients were examined, no statistically significant difference was found between the groups. There was no significant difference between the two groups in terms of GCS, SOFA and CPES scores on the day of hospitalization, the day of diagnosis, and 3, 7 and 30 days after diagnosis. *Acinetobacter baumannii* agents were found the most in both groups. Patient hospitalization rate was found to be significantly higher in Group 2 ($p < 0.001$). 30-day mortality was found as 45.8% in Group 1 and 48.2% in Group 2. It was determined that a 1-unit increase in the SOFA mean score increased the 30-day

mortality risk 2.214 times, and the increase in the duration of hospitalization decreased the 30-day mortality risk (OR=0.891). It was determined that a 1-unit increase in the age ratio in Group 2 increased the 30-day mortality risk 1.085 times, and the increase in the SOFA average score in all patients and Group 1 decreased the length of stay. It was found that the increase in hand hygiene rate in all patients and Group 1 increased the duration of MV stay.

Conclusion: We found the 30-day mortality rate of 47.1% in patients diagnosed with VAP in the ICU. The increase in the SOFA score increases the risk of 30-day mortality, while the increase in the length of stay decreases the mortality risk.

Keywords: Ventilator-associated pneumonia, Intensive Care, Mortality

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mekanik ventilasyon (MV) yoğun bakım hastalarında sıklıkla ihtiyaç duyulan yapay ventilasyon desteğidir. Ağır astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), sepsis, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), ciddi metabolik asidoz ve şok önemli MV endikasyonlarıdır. Ayrıca hiperventilasyon istenilen özel durumlarda da MV desteği gereklidir (1).

MV'nin en ciddi komplikasyonlarından birisi de Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP)'dir. İnvaziv MV yapılan hastalarda gelişen ve yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'de sık karşılaşılan, mortalite ve morbidite hızı yüksek bir hastane enfeksiyonudur. Hem hastanede kalış süresini hem de maliyeti artırır. Entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv MV desteğindeki hastada entübasyondan en erken 48 saat sonra ortaya çıkan nozokomiyal pnömoni olarak adlandırılan VİP, entübe hastaların yaklaşık %8-28'inde gelişmektedir (2,3).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı özet raporuna göre, 2017 yılı için Türkiye genelinde VİP hızı 1000 ventilatör gününde 3.2-12.4 (ortalama 4.86) olarak belirlenmiştir (4). Hastanın yattığı YBÜ'nün bakım koşulları, yatak sayısı, hasta yatış hızı, ventilatör destek tedavisinin süresi ve altta yatan hastalıklar VİP sıklığını etkiler. Orofarengeal kolonizasyon, endotrakeal tüpe bağlı üst solunum yollarının ve diğer savunma sistemlerinin etkinliğinin ortadan kaldırılması, öksürük refleksinin azalması, makrofaj fonksiyonların azalması, siliyer fonksiyonların bozulması, hipoksi, üremi, malnütrisyon, ventilasyon ve perfüzyon dengesizliği, endotrakeal aspirasyonların yetersiz yapılması ve ventilatör tedavisinde kullanılan cihazlar VİP patogenezinde yer alır. Diğer enfeksiyon giriş yolları; hematogen yayılım, enfekte aerosollerin inhalasyonu ve ekstra pulmoner enfeksiyon odaklarından ekzojen yayılım olarak kabul edilmektedir (5,6).

VİP gelişimi mekanik ventilasyon süresini ve dolayısıyla yoğun bakım ünitesinde kalma süresini uzatmaktadır. Bu da maliyeti artırmaktadır. Bu yüzden VİP'i önlemek hastanelerde önemli bir problemdir. Bu amaçla VİP açısından risk faktörleri, VİP önlenmesi, VİP tanı ve tedavisi için birçok çalışmalar yapılmış hatta bu konuda rehberler çıkarılmıştır. Yoğun bakımda sağlık hizmeti ile ilişkili

enfeksiyon oranlarının yüksek olmasında etkili olan faktörler; YBÜ’de sağlık çalışanının az, hasta sayısının fazla olması, sağlık personelinin bilgi eksikliği, izolasyon prosedürlerine ve asepsiye uyulmaması, el hijyenine, sterilizasyona ve dezenfeksiyona yeteri kadar önem verilmemesidir (7).

Bu çalışmanın amacı SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde 2 farklı 3.basamak YBÜ’de gelişen VIP hastaların özelliklerini ve 30 günlük mortalitelerini karşılaştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

VİP, entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki olgularda entübasyondan en erken 48 saat sonra gelişen pnömonidir (8).

Tüm yoğun bakım enfeksiyonlarının %31'ini VİP oluşturmaktadır (9). Mekanik ventilatördeki hastalarda pnömoni gelişme riski diğer hastalara göre daha fazladır. Bu hastaların %9-27'sinde VİP gelişmektedir (3,10,11). Ülkemizin de içinde bulunduğu Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Birliği (INICC)'ne dahil gelişmekte olan 36 ülkenin cerrahi ve dahili yoğun bakım ünitelerindeki VİP verileri değerlendirildiğinde, 2004-2009 yılları arası ortalama VİP hızı 1000 ventilatör gününde 18.4 (17.9-18.8), 2007-2012 arası ise 16.5 (16.1-16.8) olarak bildirilmiştir (12).

VİP; entübasyondan sonraki 4 gün ve daha önce gelişmişse erken başlangıçlı; 5 gün ve daha sonra gelişmişse geç başlangıçlı VİP olarak ikiye ayrılır (13). Erken başlangıçlı VİP, entübasyon ve bilinç bozukluğunun temel risk faktörü olmasıyla, endojen toplum kökenli patojenlerin aspirasyonun bir sonucu olarak kabul edilir. Yaygın patojenler arasında *Metisiline duyarlı Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *gram-negatif enterik basiller* yer alır (8). Erken başlangıçlı VİP genellikle daha az şiddetlidir ve daha iyi bir prognoza sahiptir (14).

Erken başlangıçlı VİP' in aksine geç başlangıçlı VİP hastane kaynaklı ve çoklu ilaca dirençli patojenler içeren, orofaringeal ve muhtemelen gastrik sekresyonların mikroaspirasyonundan kaynaklanır. En sık karşılaşılan etkenler *Metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA)*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi mikroorganizmalardır (13-16).

2.2. ETİYOLOJİ

Hastanede gelişen pnömonide çoğunlukla etken, hastanın endojen florasına ait mikroorganizmalardır. Bu etkenler, hastaneye yatış sırasında hastanın orofarinksinde mevcut olabileceği gibi (primer endojen), hastaneye yatış sonrasında

kolonize olan dirençli hastane bakterileri de (sekonder endojen) olabilir. Ekzojen kaynaklı hastanede gelişen pnömoni etkenleri ise, invaziv girişimler sırasında ya da hastane personelinin elleri aracılığı ile bulaştırılan hastane etkenleridir (17).

VİP etiolojisinde yer alan mikroorganizmalar, hasta popülasyonu, ünitenin tipi, altta yatan hastalık, risk faktörlerinin varlığı ve pnömoninin ortaya çıkış süresi ile değişebilmektedir (18).

Türkiye’den International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) kapsamında 2007’de yayınlanan çok merkezli bir çalışmada etken dağılımı en sık *Acinetobacter spp.* (%29.2), ikinci sıklıkta *Pseudomonas spp.* (%26.7) üçüncü sıklıkta *Staphylococcus aureus* (% 24.2) ve dördüncü sıklıkta *da Enterobacteriaceae spp.* (% 14.9) olarak saptanmıştır (19).

Her hastanenin hatta hastane içindeki değişik birimlerin etken patojen dağılımı farklılık gösterebilir (20).

2.3. PATOGENEZ

VİP gelişiminde etkili faktörler üst hava yolları ile orofarinksin bakteriyel kolonizasyonu, kolonize olan mikroorganizmaların alt solunum yollarına aspirasyonudur. Peptik ülser profilaksisi ve tedavisi (gastrik pH’yı artırarak) bilinç bozukluğu, solunum sistemine uygulanan invaziv girişim, mekanik ventilasyon, gastrointestinal sistemin invaziv girişimleri ve cerrahi girişimler mikroaspirasyonu kolaylaştıran faktörlerdir (21).

VİP gelişiminde ise; esas olarak entübasyon ile trakea mukozası zarar görmekte, havayollarının doğal mekanik bariyerleri olan silli epitelyum ve mukosiliyer klirens bozulmaktadır. Öksürük refleksi kaybolmakta ve hastane florasıyla yer değiştirmiş olan üst solunum yolları florası, alt solunum yollarına iletilmektedir (22).

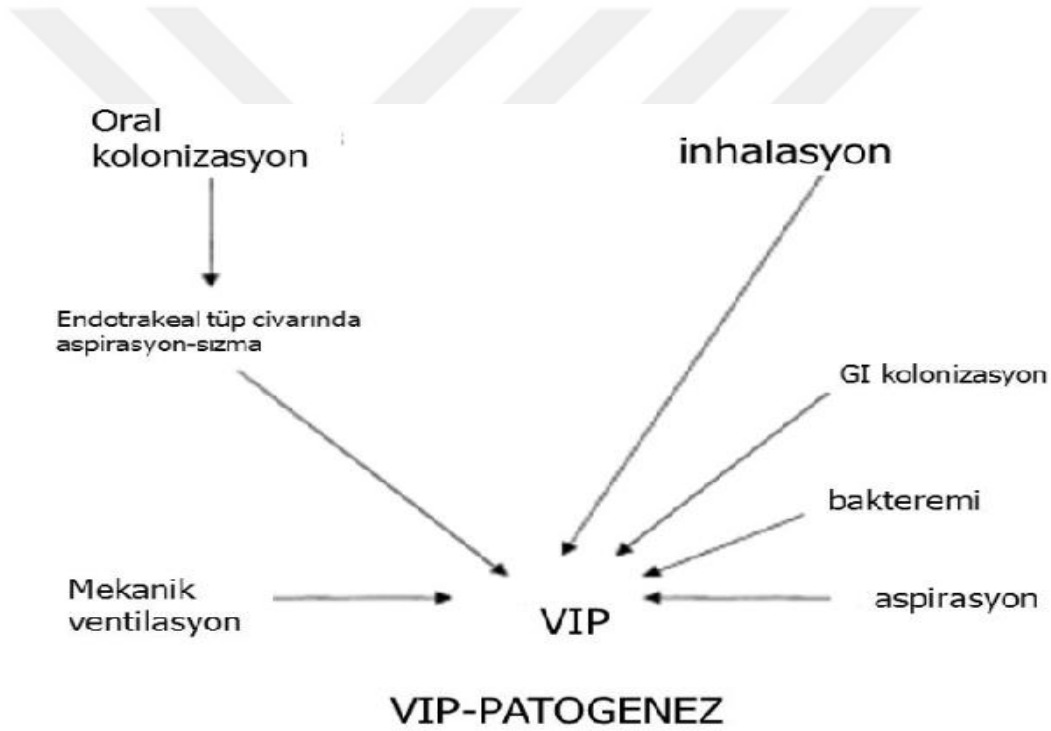
Entübasyon tüpü kaf basıncının düşük olması ve hastanın boyun hareketlerine bağlı kaf kenarından oluşan mikroaspirasyonlar da VİP gelişiminde rol oynamaktadır. Entübasyon, disfaji ve sedasyon uygulamasının aspirasyonu arttırdığı gösterilmiştir (23).

Başka bir neden de ventilatör devre ve nemlendiricisinde biriken kontamine olmuş sıvının hastaya ulaşması ve enfekte aerosollerin inhalasyonudur. Kontamine

solunum cihazları, entübasyon tüpleri ve nebulizasyon cihazlarından kaynaklanan ve 5 µm'den küçük mikroorganizma içeren partiküllerin inhalasyon yolu ile alt solunum yollarına ulaşması VİP'e neden olabilir. Nadiren, endokardit, flebit gibi başka bir enfeksiyon odağından hematojen yol ile etkenler alt solunum yollarına ulaşabilir (24,25).

İmmünsupresyon, kanser ve geniş yanıklarda; gastrointestinal sistemdeki bakterilerin translokasyonu ya da bakteriyemi de VİP gelişimine yol açabilir (26).

Ventilatör ilişkili pnömoni patogenezinde yer alan diğer bir yol direkt inokülasyondur. Bu yolla bakteriler endotrakeal tüpe; sağlık hizmeti veren kişilerin ellerinden ya da solunum cihazlarının kontaminasyonu ile bulaşır.



Şekil 1: VİP Patogenezi (27)

2.4. RİSK FAKTÖRLERİ

Hasta ile ilişkili risk faktörleri

- Erkek cinsiyet
- Altmış yaşın üzerinde olmak
- Malnütrisyon

- Ağır akut veya kronik hastalık
- İmmüsupresyon
- Yakın zamanda hastane yatış öyküsü
- Yanık, travma, cerrahi sonrası
- Bilinç bozukluğu, koma
- Hastalığın ağırlığı (APACHE II-SAPS II skoru)
- ARDS varlığı
- Kronik akciğer hastalığı
- Kronik böbrek yetmezliği
- Malignite varlığı
- Aspirasyon

Uygulanan girişim ve tedavilerle ilişkili risk faktörleri

- Mekanik ventilasyon
- Supin pozisyon
- Peptik ülser profilaksileri: H₂ reseptör blokerleri, antiasitler, proton pompa inhibitörleri
- Önceden (özellikle geniş spektrumlu) antibiyotik kullanım öyküsü
- Uzun süreli antibiyotik kullanımı
- Reentübasyon
- Uzamış entübasyon
- Ventilatör devrelerinin sık değiştirilmesi
- Paralizi
- Kas gevşetici, kortikosteroid uygulanması
- Santral venöz kateter varlığı
- İntrakranial basınç monitörizasyonu yapılması
- Yoğun bakım dışına transport
- Endotrakeal tüp kaf basıncının < 20 cmH₂O
- Kontamine yardımcı ekipman

2.5. TANI

2.5.1. Klinik Tanı

Ventilatörle ilişkili pnömoni için altın standart tanı yöntemi, akciğer dokusunda histopatolojik olarak pnömoninin gösterilmesidir. Ancak pratik olarak uygulanabilen altın standart bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. Tanı hastanın klinik, radyolojik bulgular ve mikrobiyolojik etken değerlendirmesi basamaklarını içerir (8,28,29).

Klinik bulgular; entübasyondan en erken 48 saat sonra ortaya çıkan vücut sıcaklığının $>38^{\circ}\text{C}$ ya da $<36^{\circ}\text{C}$ olması, balgam ya da trakeal sekresyon miktarında artış, renginde koyulaşma ve pürülans artışı, öksürük, oskültasyonda ral ya da bronşiyal ses saptanması, sekresyonlara bağlı olarak ronküs duyulmasıdır. Arteriyel kan gazı değerlendirmesinde oksijenizasyonda bozulma olabilir. Mekanik ventilatörde takip edilen bir hastada solunum sayısında artış, tidal volümde azalma, inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO_2) ihtiyacında artma gibi değişiklikler ilk bulgu olarak saptanabilir (30). Laboratuvar bulgularında ise spesifik olmayan enfeksiyon bulguları, lökositoz ($>12 \times 10^3 \mu\text{L}$) ya da lökopeni ($<4.0 \times 10^3 \mu\text{L}$) enfeksiyon tanısını destekleyen bulgulardır (31).

Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı için temel radyolojik tetkik akciğer grafisidir. Klinik bulgulara ek olarak akciğer grafisinde yeni ve ilerleyici infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral efüzyon varlığında VİP tanısı düşünülmelidir. Ancak çoğunlukla yatak başı akciğer grafisinin çekilmesi ve değerlendirmelerin objektif kriterlerden yoksun olması dezavantajdır (32). Bir diğer önemli durum YBÜ’de akciğer grafisinin tanısallık yararı sınırlıdır (33,34). Yoğun bakım ünitesine yatıştan itibaren hastaların akciğer grafilerinin büyük bir kısmında anormal bulgular mevcuttur ve bu durum akciğer grafisinin pnömoni açısından değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Atelektazi, mukus plakları ve tıkanmalar, kalp yetmezliği ya da ARDS gibi ek hastalıkların varlığında akciğer grafi bulgularının VİP için tanısallık değeri azalmaktadır. Tanıdaki bu sorun bilgisayarlı tomografi (BT) ile aşılabilmektedir ancak kritik hastanın YBÜ dışına transferi riskli ve iş yükünü arttıran bir işlem olup her zaman mümkün olmayabilir, bu nedenle radyolojik tanı için rutin olarak BT taraması da önerilmemektedir. Son zamanlarda akciğer ultrasonografi (USG)’nin yatak başında hızlıca değerlendirmeye olanak vermesi ve

pnömonik infiltrasyonların görüntülemesinde kullanılabilmesi nedeniyle VİP tanısında başarılı bir değerlendirme yöntemi olabileceği bildirilmiştir (35-37).

KLİNİK KRİTERLER: Radyolojik kriter + klinik kriter 1 + klinik kriter 2	
Klinik kriter 1 Aşağıdakilerden en az ikisi • Yeni başlayan pürülan balgam veya balgam karakterinde değişim veya solunum sekresyonlarında artma • Yeni başlayan veya kötüleşen öksürük, dispne veya takipne • Ral veya bronşial solunum sesi • Ventilasyon veya oksijen gereksiniminde artış	Radyolojik kriter Mekanik ventilasyon başladıktan sonraki ilk 48 saatten sonraki zamanda gelişen, seri halde çekilmiş en az iki akciğer grafisinde (önceden akciğer parankimini ilgilendiren bir hastalık yoksa tek grafi yeterlidir) • Yeni veya ilerleyici ve devam eden infiltrasyon veya konsolidasyon veya kavitasyon
Klinik kriter 2 Aşağıdakilerden en az biri • Ateş: başka bir nedene bağlanmayan >38°C ateş • Beyaz küre sayısı: <4.000/mm³ veya >12.000/mm³	

Şekil 2: VİP tanı kriterleri (31)

2.5.2. Mikrobiyolojik Tanı

Solunum yolu mikrobiyolojik örnekleme rutin olarak tüm hastalarda tedavi öncesi yapılmalıdır. Etkenin mikrobiyolojik olarak tanımlanması tedavinin doğru yönlendirilmesi için büyük önem taşımaktadır. Mikrobiyolojik tanının doğruluğu; örneklerin doğru alınması ve laboratuvara doğru şekilde gönderilmesi ile ilişkilidir (38).

Tablo 1: Klinik örneklerin alınma ve laboratuvara gönderilme koşulları (8)

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

BAL: Bronkoalvelar lavaj

VİP tanısı koymak için klinik ve radyolojik bulguların varlığı gerekiyken, mikrobiyolojik kanıt zorunlu değildir. Klinik şüphe varlığında, alt solunum yollarının patojen mikroorganizmalar ile kolonizasyonu, enfeksiyondan ayırt etmek için, alt solunum yolu örneklerinin kantitatif incelemesi yapılmalıdır.

Uygun şekilde alınmış örnekleme kriteri, Gram boyalı incelemede her alanda skuamöz epitel hücrelerinin 10'un altında ve polimorfonükleer hücre sayısının 25'in üzerinde olması olarak tanımlanır.

Tanıda rutin olarak kan kültürü örnekleme önerilmektedir ve VİP gelişen hastaların %15'i aynı zamanda bakteriyemiktir ve bu hasta grubunda mortalite daha yüksektir (39). Kan kültürü sonuçları, akciğer dışı enfeksiyon tanısında da yol gösterici olabilmektedir.

2.5.2.1. Alt Solunum Yolu Örneklemeleri

Örnek fiberoptik bronkoskopi (FOB) yoluyla bronkoalveolar lavaj (BAL) ile girişimsel olarak ya da endotrakeal aspirat (ETA) ya da mini-BAL şeklinde alınabilir. Alınan örneklerde etkenler kantitatif veya semikantitatif olarak çalışılabilir. Solunum yolu örnekleme FOB ile yapılacak ise, bakteriler için tanısal eşik değerlerin kullanılması önerilir. Aslında kantitatif kültürlerin özgüllüğü daha yüksek olsa da, semikantitatif kültürler ile kıyaslandığında antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve mortalite açısından herhangi bir yarar sağlamamaktadır (40,41).

Endotrakeal aspiratın kantitatif kültür değerlendirmesi ile BAL, birbirine yakın tanısal özgüllüğe sahiptir. Ama bronkoskopi işlemi havayollarının doğrudan görüntülenmesine, sekresyonların temizlenmesine ve uygun örneklemenin pnömoni düşünülen alandan alınmasına olanak sağlar. Bronkoskopinin diğer avantajı, BAL'da eşik değerin altında kalan üremeler olduğunda tedavinin kesilmesi için fayda sağlamasıdır. Ayrıca bazı hastalarda BAL ile sitolojik değerlendirme ayırıcı tanıda bize yardımcı olabilir. Bronkoskopinin girişimsel olması, uzmanlık gerektirmesi, ekipman ve zaman istemesi, maliyeti yüksek olması dezavantajıdır. Mini-BAL ise FOB'un yapamadığı ya da kontrendike olduğu hastalarda yapılabilir (42).

Endotrakeal aspirasyon, çabuk, kolay ve en ucuz yöntemdir. Güncel kılavuzlarda, kantitatif kültür yöntemlerinin özellikle ETA ve korumalı fırçalama örneği (PSB) için kullanılması önerilmektedir (10). Tablo 2'de alt solunum yolu

örneklemelerinin kantitatif kültürlerinde pozitif üreme için anlamlı kabul edilen eşik değerler gösterilmiştir.

Tablo 2: Alt solunum yolu örneklemelerinin kantitatif kültürleri için kabul edilen eşik değerler (43)

Yöntem	Eşik değer
Akciğer parankim biyopsisi	>104 kob/g (doku)
Bronkoskopik yöntemler	≥ 104 kob/mL
BAL	≥ 103 kob/mL
PSB	
Non-bronkoskopik yöntemler	≥ 105 kob/mL
ETA	≥ 104 kob/mL
Mini-BAL	

Kob: koloni oluşturan birim, BAL: Bronkoalveolar lavaj, PSB: Korumalı fırçalama örneği
ETA: Endotrakeal aspirasyon

Bronkoskopik yöntem olan BAL'ın duyarlılığı %42-93, özgüllüğü %45-100; non-bronkoskopik tanı yöntemi olan ETA'nın duyarlılığı %63, özgüllüğü %55'tir (43).

2.5.3. VİP Tanısında Biyolojik Belirteçler

Biyolojik belirteçler, VİP tanısı ve yönetimi için klinik değerlendirmenin yetersiz kalması ve hastalığın erken tanısı ve tedavinin takibini kolaylaştırması nedeniyle kullanılmaktadır (41). Bu belirteçler miyeloid hücreler-1 üzerinde eksprese olan çözünür formda tetikleyici reseptör (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1: sTREM-1), prokalsitonin, C-reaktif protein (CRP), copeptin, interlökin (IL)-1 β , IL-8, granülosit koloni stimüle edici faktör, makrofaj inflamatuvar protein-1-alfa, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, sürfaktan protein D, endotoksin, elastindir. Biyolojik belirteçlerin VİP tanısında rolü sınırlıdır. İdeal biyobelirteç erken tanı ve tedavi takibinde yardımcı olmalıdır. Biyolojik belirteçler VİP tanısının hızlı ve doğru konulmasında diğer yöntemleri tamamlar (44,45). Ama önceden antibiyotik kullananlarda, bakteri yükünün azalmasına bağlı olarak serumdaki biyolojik belirteçlerin düzeylerinde de azalma ve yalancı negatiflikler görülebilir.

2.5.3.1. Prokalsitonin

Preprokalsitonin adı verilen 141 aminoasit içeren bir peptidden sentezlenir. Tiroid bezinin C hücrelerinde, kalsitoninin öncüsü olan prokalsitoninden spesifik proteolitik enzimler aracılığıyla aktif kalsitonin sentezlenir (46,47). Prokalsitonin Calc-1 geni tarafından kodlanan 116 aminoasitten oluşan ve yaklaşık 12 kDa ağırlığında polipeptid yapısında olan bir hormondur ve normal serum seviyesi 0.01 ng/mL'nin altındadır. Bakteriyel enfeksiyonlarda endotoksin salınımına bağlı olarak tüm parankimal dokulardan salınımı 24 saat içerisinde artar ve serum seviyesi yükselir. Bu özelliği sayesinde sistemik bakteriyel enfeksiyonların, diğer enfeksiyon nedenlerinden (viral, mantar) ayrımı için önemli bir biyobelirteçtir. Mantar enfeksiyonları, sepsis ve bakteriyemide de serum prokalsitonin düzeyi yüksek bulunmuştur. Ama lokal ve sınırlı enfeksiyonlar, viral hastalıklar, onkolojik hastalıklar ve otoimmün hastalıklarda prokalsitonin artışı olmaz. Böylece bakteriyel ve fungal enfeksiyon ayrımı yapılabilir (46-48). Yarılanma ömrü 25-30 saat kadardır. Normalde sağlıklı insanlarda serum konsantrasyonu <0.1 ng/ml altında ölçüm yöntemlerinin tespit edebileceği seviyenin çok altındadır. Serum konsantrasyonu 0.5 ng /ml' nin üstü patolojik kabul edilir (30,32). Bakteriyel enfeksiyon varlığında serum prokalsitonin seviyesindeki artışın hızlı olması VIP'in erken tanısında faydalı olabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda HGP ve VIP için tanısal yararlılığı sınırlı bulunmuştur ve klinik kriterlere ek olarak tanıya katkı sağlamadığı görülmüştür. Bu nedenle tanısal amaçla prokalsitonin kullanımı önerilmemektedir. Ancak prokalsitonin takibinin, prognoz açısından önemli olduğu bulunmuştur (8).

2.5.3.2. C-Reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP); 105 kDa ağırlığında protein yapıda olan akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon veya enflamasyon sırasında karaciğerde sentezlenir, sentezi interlökin-6 (IL-6) tarafından regüle edilir. C-reaktif protein, interlökin-1 β (IL-1 β) ve Tümör necrosis factor - α (TNF- α) tarafından karaciğerden sentezlenir. Bu proteine, pnömokokların C kapsül polisakkaridine bağlanma yeteneğinden ötürü bu isim verilmiştir.

CRP vücuttaki inflamasyonu gösteren önemli biyobelirteçlerden biridir. Birçok merkezde rahatlıkla ölçülebilir olması en önemli avantajıdır. Ama enfeksiyon dışında birçok nedene (yanık, malignite ve cerrahi müdahaleler gibi) bağlı olarak da

yükselmesi, VİP tanısında kullanımını kısıtlar. Ardışık CRP ölçümleri, prognoz ve tedaviye yanıtı değerlendirmede faydalıdır. Ventilatör ilişkili pnömonilerde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, serum CRP düzeylerinin takibi önerilmektedir. CRP düzeyinin; tedavinin 4. gününde başlangıç düzeyine göre %40'tan daha fazla azalması, tedavi yanıtı açısından anlamlı kabul edilmektedir (17).

2.5.4. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (KPES)

Pugin ve arkadaşları (49) tarafından tanımlanmış olan Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (KPES) VİP tanısı koymada yol gösterici bir skora sistemidir. Bu skora sistemi; vücut ısısı, lökosit sayımı, solunum sekresyon miktarı ve kıvamı, Gram boyama ve kültür sonuçları, PaO₂ ve FiO₂ oranı ile radyografik bulguların 0-2 arasında puanlandırıldığı altı kriterden oluşmaktadır. VİP için eşik skor değeri 6 üzeri ilişkili bulunmuş olup sensitivitesi %60, spesifitesi %59'dur (50).

Tablo 3: Klinik pulmoner enfeksiyon skoru (20)

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

2.5.5. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II)

Hastalık ciddiyetini değerlendirmede sınıflandırma sistemi APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), Knaus ve ark. (52) tarafından 1985 yılında tanımlanmıştır. APACHE II, orijinal APACHE'nin 34 fizyolojik değişkeninin 12'ye indirilmesi ile oluşturulmuş ve basitleştirilmiş bir türevidir. Oniki fizyolojik değişkenin, yaş ve kronik sağlık durumu ile birlikte puana dayalı ölçülmesi ile hesaplanır. Bu değişkenler; rektal ısı, ortalama arteriyel basınç, dakika kalp hızı, dakika solunum sayısı, parsiyel arteriyel oksijen basıncı, arteriyel PH, serum sodyum konsantrasyonu, serum potasyum konsantrasyonu, serum kreatinin düzeyi, hematokrit, beyaz küre sayımı ve GKS'yi içerir.

Renal fonksiyon kaybı çok kötü bir prognostik belirleyici olduğundan; tüm akut renal yetmezlik olgularında serum kreatinin değerinin aldığı puanın iki katı eklenir. Kayda alınan değer, yine hastanın YBÜ'deki ilk 24 saatinde normalden en çok sapma gösteren değeridir. Skora yaş ve kronik hastalıklar eklenince total skor aralığı 0 ve 71 arasında değişkenlik gösterir (52). APACHE II; hem cerrahi hem de dahili grup yoğun bakım hastaları için kullanılır. İleri yaş, önceden mevcut hastalığa bağlı savunma mekanizmasının bozuk olması, böbrek yetmezliği, KOAH, immün süpresif kullanımı VIP açısından risk faktörü teşkil eder.

Tablo 4: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) (81)

Vücut ısısı (°C)		Solunum hızı		Venöz HCO ₃		Serum K (mEq/L)	
≤29,9	4	≤5	4	≥52	4	≥7	4
30-31,9	3	6-9	2	41-51,9	3	6-6,9	3
32-33,9	2	10-11	1	32-40,9	1	5,5-5,9	1
34-35,9	1	12-24	0	22-31,9	0	3,5-5,4	0
36-38,4	0	25-34	1	18-21,9	2	3-3,4	1
38,5-38,9	1	35-49	3	15-17,9	3	2,5-2,9	2
39-40,9	3	≥50	4	<15	4	<2,5	4
≥41	4						

Hematokrit		Yaş		OKB		Serum Cr (ABY-)	
<20	4	≤44	0	≤49	4	mg.dL	
20-29,9	2	45-54	2	50-69	2	<0,6	2
30-45,9	0	55-64	3	70-109	0	0,6-1,4	0
46-49,9	1	65-74	5	110-129	2	1,5-1,9	2
50-59,9	2	≥75	6	130-159	3	2-3,4	3
>60	4			≥160	4	≥3,5	4

FiO ₂ <0,5A-a D O ₂		FiO ₂ ≥0,5 PaO ₂		Lökosit		Serum Cr (ABY+)	
<200	0	<55	4	<1	4	mg.dL	
200-349	2	55-60	3	1-2,9	2	<0,6	4
350-499	3	61-70	1	3-14,9	0	0,6-1,4	0
≥500	4	>70	0	15-19,9	1	1,5-1,9	4
				20-39,9	2	2-3,4	6
				≥40	4	≥3,5	8

Kalp hızı		Serum Na		PH		GKS			
≤39	4	≥180	4	≥7,7	4	15	0	9	6
40-54	3	160-179	3	7,6-7,69	3	14	1	8	7
55-69	2	155-159	2	7,50-7,59	1	13	2	7	8
70-109	0	150-154	1	7,33-7,49	0	12	3	6	9
110-139	2	130-149	0	7,25-7,32	2	11	4	5	10
140-179	3	120-129	2	7,15-7,24	3	10	5	4	11
≥180	4	111-119	3	<7,15	4			3	12
		≤110	4						

2.5.6. Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA)

Avrupa Yoğun Bakım Derneği tarafından sepsise bağlı organ yetmezliğinin derecesini tanımlamak için 1996 yılında geliştirilmiştir. Ancak sepsise bağlı olmayan organ disfonksiyonlu hastalarda geçerliliği

belirlendiğinden, "ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi" olarak yeniden adlandırılmıştır. Altı organ sistemi (solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal, koagülasyon ve karaciğer), toplam skor 6-24 arasında olacak şekilde 1 ile 4 puan arasında değerlendirilir.

Tablo 5: Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (81)

	1*	2	3	4
Solunum				
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	≤ 400 MV var/yok	≤ 300 MV var/yok	≤ 200 ve MV var	≤ 100 ve MV var
Kardiyovasküler				
Hipotansiyon	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ve dobutamin**	Dopamin > 5 ya da adrenalin ≤ 0.1 ya da noradrenalin ≤ 0.1**	Dopamin ≥ 15 ya da adrenalin > 0.1 ya da noradrenalin > 0.1**
Karaciğer				
Bilirubin mg/dL	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
Koagülasyon				
Trombosit 10 ³ /mm ³	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Böbrek				
Kreatinin mg/dL ya da idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi ≤ 500 mL/gün	> 5 Debi ≤ 200 mL/gün
Nörolojik				
GKS	13-14	10-12	6-9	< 6
* Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.				
** En az 1 saat µg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı.				
MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow koma skoru.				

2.6. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ OLAYLAR

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

VİP' in klinik tanımının VİP tanısı için yeterince duyarlı ve özgöl olmadığı kabul edilmektedir. Tanıda kullanılan birçok kriter kişisel yoruma açıktır. Ayrıca ventilatörde izlenen hastalar birçok farklı ve ciddi komplikasyonlara da açıktırlar. Bu nedenle de sürveyans amacı ile CDC Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı (CDC National Healthcare Safety Network) tarafından 2013 yılı başında ventilatör ilişkili olaylar (VİO) adı altında yeni bir tanımlama sürveyansta kullanılmak üzere geliştirildi. Bu 3 kısımdan olan yeni algoritma ile yeni tanımlamalar yapıldı.

Algoritmanın birinci kısmı; stabilite ve düzelme döneminden sonra hastanın oksijenisasyonunun bozulduğu, ventilatör ilişkili durumu (VİD) ifade eder. Algoritmanın ikinci kısmı enfeksiyona bağlı ventilatör ilişkili durumdur (İVİD). Bu kısımda VİD ile birlikte enfeksiyon lehine bulgulara tabloya eklenir. Algoritmanın üçüncü kısmını ise olası VİP veya yüksek olası VİP oluşturur. İVİD kriterlerini karşılayan hastanın bulgularına, solunum sistemi enfeksiyonu lehine labaratuvar ve/veya mikrobiyolojik bulgular eklenir. Olası VİP; pürülan sekresyonda anlamlı gram boyama sonucunun elde edilmesini veya kültür sonuçlarının pozitif gelmesini kapsar. Yüksek olası VİP ise pürülan sekresyonda anlamlı gram boyama sonucuna ek olarak kantitatif veya semikantitatif kültürlerde üreme olmasını kapsar. Ek olarak virüsler ve *legionella* için test pozitifliği, plevral sıvı kültür sonuçları ve histopatolojik bulgulara algoritmanın bu kısmında değerlendirilir. Sürveyansta kullanılmak üzere geliştirilen bu yeni algoritma ve tanımlamaların klinikte etkisi net olarak bilinmemektedir. Klinik etkisini belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (53-55) (Tablo 6).

Tablo 6: Ventilatör ilişkili olaylar

Ventilatör İlişkili Olaylar	
VID	Hasta ≥ 2 gün süreyle stabildir ve mekanik ventilatör ihtiyacı azalır Günlük FiO ₂ veya PEEP değerlerinde azalma görülmelidir Bunu takiben aşağıdaki oksijenizasyonda bozulmayı gösteren kriterlerden en az biri olmalıdır 1. Günlük minimum FiO ₂ değerlerinde ≥ 2 gün süreyle aralıksız olarak ≥ 0.2 (%20) artış olması 2. Günlük minimum PEEP değerlerinde ≥ 2 gün süreyle aralıksız olarak ≥ 3 cmH ₂ O artış olması
İVID	Mekanik ventilatörün ≥ 3 gün uygulanmasından sonra ve oksijenizasyonun kötüleşmeye başlamasından önceki ve sonraki 2 gün içerisinde aşağıdaki kriterlerden ikisinin birlikte bulunması; 1. Ateş $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması ya da beyaz küre sayısının >12.000 veya <4.000 2. Yeni bir antimikrobiyal ajan başlanması ve ≥ 4 gün devam etmesi
OLASI VİP	Mekanik ventilatörün ≥ 3 gün uygulanmasından sonra ve oksijenizasyonun kötüleşmeye başlamasından önceki ve sonraki 2 gün içerisinde aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması durumu; 1. Pürülan solunum sekresyonu (bir veya daha fazla örnekten) - Akciğer, bronş veya trakeadan gelen sekresyonlarda 100'lük büyütmede ≥ 25 nötrofil ve ≤ 10 epitel görülmesi - Laboratuvar sonuçları semikantitatif ise yukarıdaki değerlere eşdeğer olması VEYA 2. Balgam, endotrakeal aspirat (ETA), BAL, akciğer dokusu veya korunmuş fırça örneklerinde kültür pozitifliği* *Aşağıdaki durumlar hariç; Normal solunum yolu/oral flora, miks solunum yolu/oral flora vb, <i>candida</i> türleri ve <i>mayalar</i> , <i>koagülaz negatif stafilokok</i> ve <i>Enterokok</i> türleri
YÜKSEK OLASI VİP	Mekanik ventilatörün ≥ 3 gün uygulanmasından sonra ve oksijenizasyonun kötüleşmeye başlamasından önceki ve sonraki 2 gün içerisinde aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması durumu; 1. Pürülan solunum sekresyonu (bir veya daha fazla örnekten-olası VİP ile aynı) ve aşağıdakilerden biri; - Pozitif ETA kültürü* $\geq 10^5$ cfu/ml veya eşdeğer semikantitatif sonuç - Pozitif bal kültürü* $\geq 10^4$ cfu/ml veya eşdeğer semikantitatif sonuç - Pozitif akciğer doku kültürü* $\geq 10^4$ cfu/ml veya eşdeğer semikantitatif sonuç - Pozitif korunmuş fırça örneği kültürü* 10^3 cfu/ml veya eşdeğer semikantitatif sonuç *olası VİP ile aynı dışlama kriterleri VEYA 2. Aşağıdakilerden biri (pürülan sekresyon gereksinimi olmaksızın) - Pozitif plevral sıvı kültürü (örnek torasentez veya göğüs tüpü yerleştirilirken alınmalıdır, sonradan göğüs tüpünden alınan örnek kabul edilmez) - Pozitif akciğer histopatolojisi - <i>Legionella</i> spp. için test pozitifliği - <i>Influenza</i> virüs, <i>RSV</i> , <i>adenovirüs</i> , <i>parainfluenza</i> virüs, <i>insan metapneumovirüs</i> ve <i>corona</i> virüsler için test pozitifliği

2.7. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİNİN ÖNLENMESİ

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişiminin önlenmesindeki temel hedefler; invaziv mekanik ventilasyon süresinin kısaltılması ve havayollarının endojen ve ekzojen flora bakterileri ile kontaminasyonunun engellenmesidir. VIP'ten korunmaya yönelik yaklaşımlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir (56).

1) Temel uygulamalar:

a) Mümkünse entübasyondan kaçınılmalı ve noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon tercih edilmelidir.

b) Sedasyon minimize edilmelidir.

- Mümkün olduğunca ventilatöre bağlı hastalara sedatif verilmemelidir.
- Kontrendikasyon olmayan hastalarda günde bir kez sedasyona ara verilmelidir.
- Kontrendikasyon olmayan hastalarda günde bir kez ekstübasyona hazır olup olmadığı değerlendirilmelidir.
- Spontan uyandırma denemeleri ile spontan nefes alma denemeleri birlikte yürütülmelidir.

c) Fiziksel kondisyon korunmalı ve iyileştirilmelidir.

- Erken egzersiz programı ve mobilizasyona başlanması sağlanmalıdır.

d) Endotrakeal tüp kafı üzerinde sekresyonların birikmesi en aza indirilmelidir.

- 48-72 saatten daha fazla entübe kalması öngörülen hastalarda, subglottik drenaj girişi olan endotrakeal tüp kullanılmalıdır.

e) Yatak başı 30-45 derece yükseltilmelidir.

f) Ventilatör devreleri devamlı kullanılmalıdır.

- Ventilatör devreleri sadece görünür şekilde kirli veya çalışmıyorsa değiştirilmelidir.
- Respiratuvar bakım ekipmanının sterilizasyon ve dezenfeksiyonu için CDC/HICPAC rehberi takip edilmelidir (57).

2) Özel yaklaşımlar

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

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

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

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

2.8. TEDAVİ

Mekanik ventilatör desteği altındaki yoğun bakım hastalarında VİP tanısının tartışmalı olması, VİP tanısı için kabul edilmiş tek bir altın standart tanı yönteminin olmaması tedaviye ne zaman ve nasıl başlanacağı çelişki oluşturmaktadır. VİP şüphesi olduğu anda, uygun kültürler alındıktan sonra hemen antimikrobiyal tedavinin başlanması gerekir. Tedavinin geciktirilmesi veya etken patojene yönelik tedavi verilememesi durumunda mortalite artmaktadır.

Tedavide kullanılacak antibiyotiğin seçilmesinde; uygun dozun, uygulama yolunun ve uygulama şeklinin belirlenmesinde antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Böylece tedavinin etkinliği artar, hastanede yatış süresi kısalabilir ve mortalite azalabilir. Antibiyotikler intravenöz yolla verilmelidir. Aminoglikozitler ancak kombinasyon tedavisinde ve tek doz olarak kullanılmalıdır. Ancak geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasının veya tedavi süresinin uzatılmasının toksisiteye ve direnç gelişimine neden olacağı unutulmamalıdır.

Uygun ilaç dozu, hastanın renal fonksiyonuna ve vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır. Belirli antibiyotikler için antibiyotik kan konsantrasyonuna bakılması gerekebilir. Betalaktam antibiyotiklerde yeterli doku ve kan konsantrasyonları sağlanması için uzamış ve sürekli infüzyon uygulaması gerekebilir.

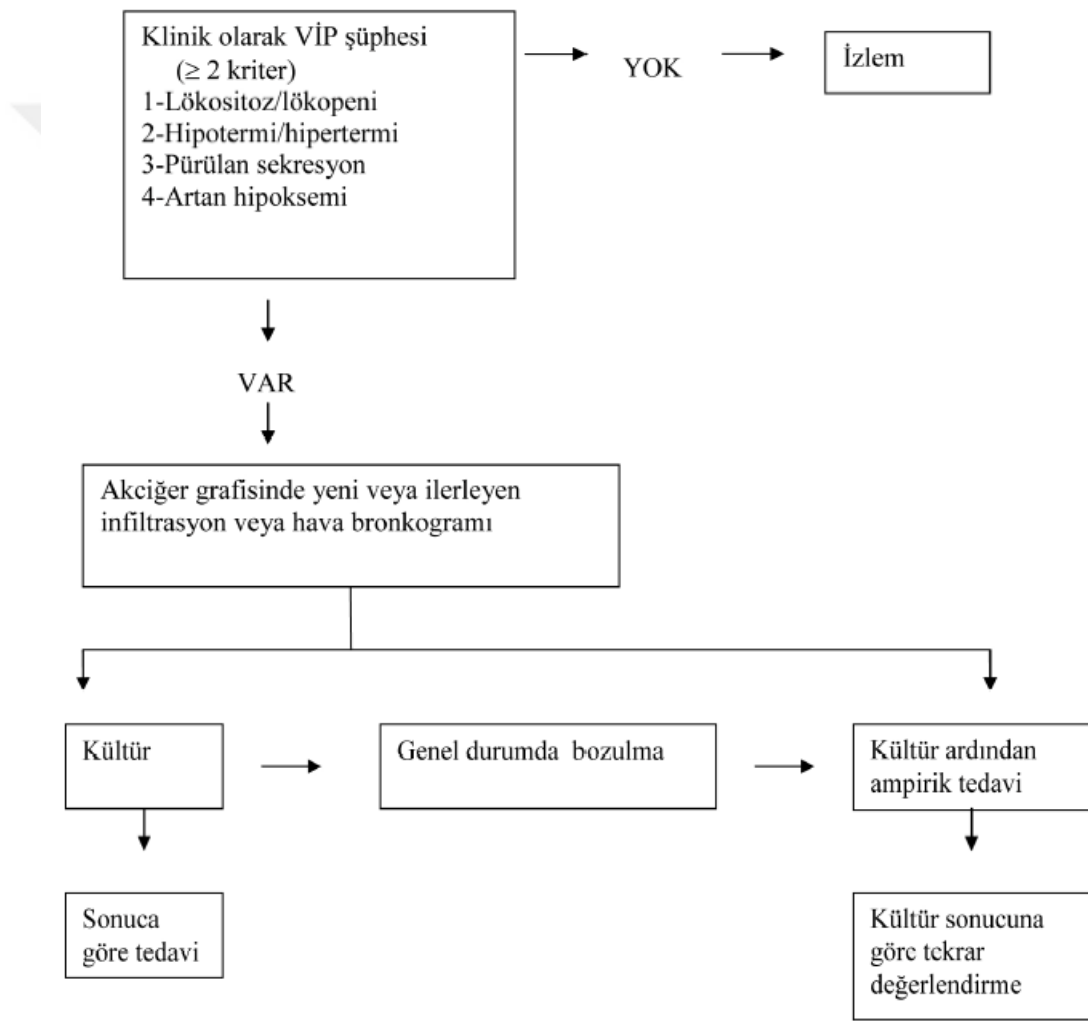
2.8.1. Standart Tedavi Yaklaşımı

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

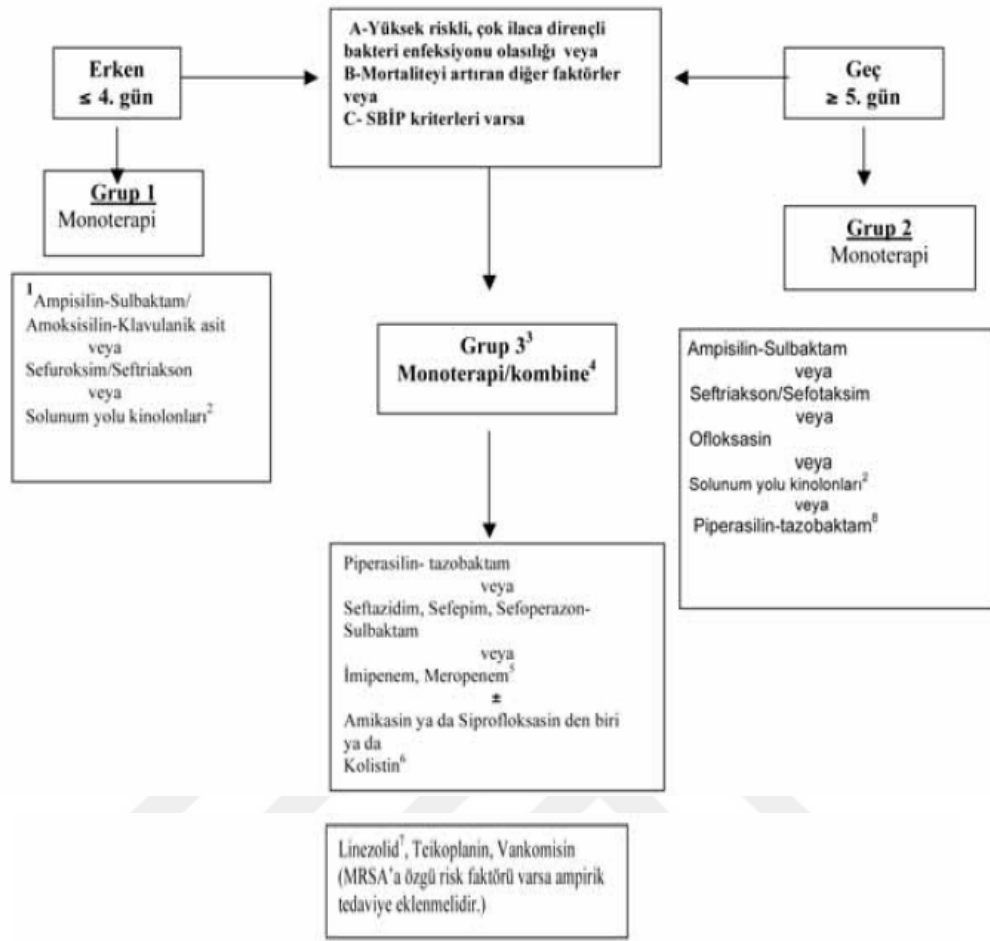
Acinetobacter baumannii sıklığı yüksek ise önerilen standart tedavi; Sefaperazon-Sulbaktam, Meropenem, İmipenem'in Sipprofloksasin, Levofloksasin,

Aminoglikozit, Sulbaktam, Kolistin'den biri ile kombinasyonu olmalıdır. Ancak Gram boyalı preperatta *stafilokok* morfolojisinde Gram pozitif kok görülen hastaların, tedavisine Linezolid, Teikoplanin veya Vankomisin'den biri eklenmelidir. Standart VIP ampirik tedavisinde kombinasyon tedavisi önerilir.

Acinetobacter baumannii direncinin yüksek olduğu durumlarda ve karbapenemlere dirençli Gram negatif bakteri sıklığının yüksek olduğu hastanelerde Kolistin içeren kombinasyonlar uygulanmalıdır (8,58,59).



Şekil 3: Ventilatör ilişkili pnömoni tanı algoritması (60)



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

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

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

⁴Yerel duyarlılık ve direnç özelliklerine, ÇİD bakteri olasılığına göre kombinasyon tedavisi uygun olabilir. Mikrobiyolojik tanı, duyarlılık ve klinik iyileşme (KPES <7) özelliğine göre monoterapiye geçilmelidir.

⁵Karbapenem kullanılabaksa Kinolonla kombinasyonlarından kaçınılmalıdır.

⁶Karbapenemlere ve sulbaktam kombinasyonlarına dirençli Acinetobacter izolatlarıyla oluşan enfeksiyonların tedavisinde kolistin bileşikleri kullanılabilir. Kolistin tedavisi invitro 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 önemsenmemelidir.

⁷Linezolid ampirik tedavide kullanılmamalıdır. Etken kanıtlanınca kullanılmalıdır. Kullanırken kemik iliği süpresyonu yönünden dikkatli olunmalıdır.

⁸Bu ajanlara direnç olan durumlarda monoterapi ajanı olarak kullanılabilir.

Şekil 4: VİP'te Ampirik Tedavi Akış Şeması (ATS/IDSA, Türk Toraks Derneği, 2009)

2.8.2. Minimum İnhibitor Konsantrasyon (MİK) Değeri Yüksek Bakterilerin Tedavisinde Antibiyotiklerin Uzamış veya Sürekli İnfüzyon Uygulaması

Patojenlerin giderek artan direnç riskini azaltabilmek için antimikrobiyallerin farmakokinetik/farmakodinamik özelliklerine uygun verilmesi gerekir. Konsantrasyona bağımlı antibiyotikler için doz arttırılarak veya zamana bağımlı antibiyotikler için uzamış veya sürekli infüzyon ile verilerek antimikrobiyal etkiyi arttırmak mümkün olabilir. Bunun sonucunda, yüksek MİK değeri olan patojenler için etkili tedavi elde edilebilir, direnç gelişimi önlenabilir ve potansiyel olarak farmakoekonomik yarar sağlanmış olur. Dokulardaki ilaç konsantrasyonu patojenin MİK'inin altında kalırsa tedavi sırasında direnç gelişir. Piperasillin-Tazobaktam ve Karbapenemlerin konsantrasyonunun MİK'in üzerinde kalması ($T > MİK$) tedavi etkinliği ile yakın ilişkilidir. Bakterisidal aktivite elde etmek için gerekli olan $T > MİK$; Karbapenemler için doz aralığının %40'ı, Piperasillin-Tazobaktam için %50'sidir. Bu etki ancak sürekli veya uzamış infüzyonla sağlanabilir.

2.8.3. Karbapenemaz Yapan Bakterilerle Gelişen Pnömonilerde Tedavi Seçenekleri

Karbapenemaz yapan bakterilerle gelişen enfeksiyonlar tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli sorun haline gelmektedir. Bunlar arasında en önemlileri *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleridir. Bunların tedavilerinde ilk önce duyarlı oldukları herhangi bir grup antibiyotik varsa tercih edilmelidir. Ancak direnç aktarımı nedeniyle bu bakteriler genellikle kullanılmakta olan antibiyotiklerin çoğuna dirençlidirler. Çoğu zaman Kolistin tek alternatif olsa da bu antibiyotiğe de dirençli bakteriler gittikçe artmaktadır. Bazı türler Aminoglikozit, Kotrimoksazol ve Tetrasiklin gibi antibiyotiklere duyarlı olabilir. Ancak bu antibiyotiklerin tek başlarına kullanımlarında klinik ve mikrobiyolojik yanıtın düşük olacağı ve tekrar dirençli bakterilerin açığa çıkacağı unutulmamalıdır.

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

•**Sulbaktama duyarlı *Acinetobacter* türleri:** Sulbaktamın *Acinetobacter* türleri üzerine intrensek etkinliği bulunmaktadır. Duyarlı kökenlerle gelişen enfeksiyonlarda Sulbaktam mutlaka kombinasyon tedavisi içerisinde bulunmalıdır.

Sulbaktamın Karbapenemler, Aminoglikozitler ve Kolistin ile sinerjistik etkili olduğu bilinmelidir (61,62).

•**Tigesikline duyarlı *Acinetobacter* türleri:** Çok ilaca dirençli olan *Acinetobacter baumannii* pnömonisinde Tigesiklin bir alternatif olarak ortaya çıkmış fakat, çalışmalar Tigesiklin kullanımının mortalite artışı ile ilişkili olduğunu söylemektedir (63,64). Başka bir antibiyotik seçeneği olmadığına dikkatli kullanılmalıdır.

•**Sadece Kolistine duyarlı *Acinetobacter* veya *Pseudomonas* türleri:** Kolistin klinik ve mikrobiyolojik etkinlik için tek başına kullanılmamalıdır. Dirençli görülse de bir Karbapenem ile kombinasyonu önerilmektedir (65). İnhalasyon yolu ile Kolistin uygulamasının mikrobiyolojik eradikasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Sıklıkla böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği unutulmamalıdır.

•**Panrezistan *Acinetobacter* veya *Pseudomonas* türleri:** Kombinasyon tedavisi MİK değerleri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. MİK değerleri daha düşük olan antibiyotikler ile kombinasyon, yüksek doz uygulama, uzun süreli ve sürekli infüzyon uygulamaları yapılabilir. Sulbaktamın tedaviye eklenmesi ile (Karbapenem+Sulbaktam ya da Sefepim+Sulbaktam) MİK değerlerinde düşme olacağı ve kırılma noktasının aşılabileceği bildirilmektedir (66). İntravenöz Fosfomisin preparatlarının etkin olduğunu ve kombinasyon tedavisine eklenebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (67). Faz çalışmaları devam etmekte olan Avibaktam, Relebaktam içeren kombinasyonlar ümit verici görünmektedir. Avibaktam yeni bir betalaktamaz inhibitörüdür. Seftazidim/avibaktam kombinasyonu karbapenemaz ve GSBL üreten bakterilerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Karbapenem dirençli enterik basillerin tedavisinde yeni bir monobaktam olan relebaktam imipenem-silastatin ile kombine edilmiştir. Hastanede gelişen pnömoni, VİP, komplike üriner sistem enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlarda kullanımı araştırılmaktadır (68).

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

•**Karbapenemaz üreten panrezistan *Klebsiella* türleri:** Karbapenemazların affinitesi Ertapeneme göre daha yüksektir. Ortamda farklı karbapenemlerin bulunması halinde bu enzimler Ertapeneme saldırmakta ve diğer karbapenemin

aradan sıyrılarak etki ettiği düşünölmektedir. Bu nedenle Meropenem+Ertapenem (çift Karbapenem) uygulamasını öneren çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle Kolistin MİK değeri lerinin düşük olduğu kökenlerde Kolistinin, Ertapenem+Meropenem ile kombinasyonunun etkin olduğu gösterilmektedir (69-71).

2.8.4. Tedavi Yanıtı Olmayan Hastaya Yaklaşım

Tedaviye yanıt alınamadığı durumlarda;

- Tanı ve ayırıcı tanı tekrar gözden geçirilmelidir.

Olası ikincil tanılar değeriendirilmelidir:

- Pulmoner tromboemboli
- Alveolar hemoraji
- Mukus tıkaçı
- Atelektazi
- ARDS
- Yeni enfeksiyon odakları
- Alınmış olan kültür sonuçları ve MİK değeri leri multidisipliner yaklaşımla yeniden değeriendirilmelidir.
- Kùltürler tekrarlanmalı ve gerekirse invaziv yöntemlerle örnek alınması düşünölmelidir.
- Antibiyotiklerin klasik dışı uygulamaları planlanmalıdır (uzun infüzyon, inhalasyon yolu, yüksek doz, vb).

2.8.5. Tedavi Süresi

Hastanede gelişen pnömoni için uygulanacak ampirik tedavi, başlangıçta çoklu ilaç direnci olan patojenleri kapsayacak şekildedir. İzlemd e klinik ve mikrobiyolojik verilerin elde edilmesinden sonra, tekrar düzenlenmesi gerekebilir ve bu da antibiyotik sayı ve spektrumunun azaltılmasıyla olabilir. Hem hastanede gelişen pnömonide hem de VİP'te; ATS/IDSA 2016 rehberi doğrultusunda, etkeni izole edilen ve antibiyotik direnç sorunu bulunmayan duyarlı patojenlerle gelişen enfeksiyonlarda önerilen optimal tedavi süresi ortalama yedi gündür. Burada belirleyici olan ana faktörler; hastanın kliniği, radyolojik ve laboratuvar parametrelerin düzelmesidir. Bunun dışında ampirik antibiyotik tedavi kombinasyonunu ve tedavi süresini etkileyen diğer faktörler arasında, o kuruma ait bakteri florası ve antibiyotik duyarlılıkları gibi lokal epidemiyolojik özellikler, çoklu

ilaç direnci olan patojenler ile önceden kolonizasyon öyküsü, daha önce hastanede yatış ve antibiyotik tedavisi öyküsü ve hastalığın şiddeti yer almaktadır (8).

Etken MRSA ise, önerilen optimal antibiyotik tedavi süresi 14 gündür. Benzer şekilde *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas spp.* gibi nonfermentatif bakterilerin neden olduğu hastalarda da tedavi süresi 14 güne uzatılabilir. Bu bakterilerin neden olduğu invaziv enfeksiyonlar ile *Aspergillus* enfeksiyonlarında, tedavi süresinin daha uzun tutulabileceği belirtilmektedir (8).

Hastanede gelişen pnömoni ve VİP’li hastaların tedavisinde “de-eskalasyon” yaklaşımı önerilmektedir. Bu yaklaşım, ampirik olarak düzenlenen geniş spektrumlu antibiyotik tedavi rejiminde antimikrobiyal ajan değişikliği veya kombinasyon tedavisinden monoterapiye geçiş ile daha daraltılmış antibiyotik rejim değişikliğine geçilmesini göstermektedir. Sabit antibiyotik tedavisi ise tedavi tamamlanana kadar geniş spektrumlu antibiyotik rejimine devam etmeyi gerektirmektedir (8).

Etken patojen belli olunca tedavi etkene yönelik olarak düzenlenmeli ve uygun başlangıç antibiyotik tedavisi alanlarda tedavi yanıtı ve klinik durum göz önüne alınarak tedavi süresi 14-21 günden yedi güne indirilmelidir (10,72).

Kombinasyon tedavisi başlangıçta çoklu ilaç direnci olan Gram negatif mikroorganizmaların varlığında veya septik şoka yatkınlığı yüksek olan hastalarda uygulanmalıdır. Tedavi başlangıcından 2-3 gün sonra kombinasyon tedavisinin gerekliliği tekrar gözden geçirilmelidir. Etken olarak duyarlı bir patojen gösteriliyorsa veya hasta stabilize olmuşsa (klinik düzelme, tedavi başarısı gözlenirse) tedavi süresi klinik, mikrobiyolojik veriler, biyolojik belirteçler ve radyolojik olarak hastanın yeniden değerlendirilmesinin ardından monoterapiyle değiştirilmelidir (73,74). İlacın seçimi, lokal patojen spektrum ve direnç profili göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

VİP için doğru ampirik tedavi seçeneklerini belirlemek için, o merkeze ait endotrakeal aspirat kültür sonuçlarını gösteren sürveyans verileri bilinmelidir (2).

Özellikle çoklu ilaç direnci olan patojenleri ile kültür pozitif VİP hastalarında rutin sürveyans kültürlerinin de-eskalasyonun yönlendirilmesinde ve antibiyotik kullanımının azaltılmasında yardımcı olabileceği belirtilmiştir (75).

2.9. MORTALİTE

Ventilatör ilişkili pnömoniye atfedilen mortalite oranı % 33-50 arasında değiştiği bildirilmiştir (10). Ama bu oran, olgu popülasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Örneğin; travma olgularında %21, kardiyovasküler cerrahi olgularında % 16-57, cerrahi ve dahili olguların bir arada bulunduğu yoğun bakımlarda % 34 oranında bulunmuştur (76). Çok ilaca dirençli bakterilerden özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve *MRSA* ile enfekte olanlarda ve bu bakterilere bağlı bakteriyemi durumunda, mortalite oranı daha yüksek olarak saptanmaktadır (77).

2.10. MEKANİK VENTİLASYON, YOĞUN BAKIM VE HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ

Ventilatör ilişkili pnömoni hastane yatış süresinde, hasta başına ortalama 7-9 gün artışa; mekanik ventilatör süresinde ortalama 10 gün artışa neden olmaktadır (10). VİP olgularında mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri; VİP gelişmeyen olgular ile karşılaştırıldığında artmaktadır. Rello ve ark. (11) çalışmasında VİP gelişmeyen olgular ile karşılaştırıldığında, VİP gelişen olgularda mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri sırası ile ortalama 4.7 güne karşılık 14.3 gün; 5.6 güne karşılık 11.7 gün, 14.0 güne karşılık 25.5 gün bulunmuştur.

2.11. MALİYET

VİP, hastane maliyetlerinde, hasta başına ortalama 40000 Amerikan doları (USD) artışa neden olmaktadır (26). VİP olgularında, enfeksiyon gelişmeyen olgular ile kıyaslandığında, hastane maliyetleri daha yüksek olarak bulunmaktadır. Rello ve ark. (11) çalışmasında, VİP'in VİP gelişmeyen olgular ile kıyaslandığında hasta başına hastane maliyetlerini, 63689 USD'den 104983 USD düzeyine arttırdığı bulunmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.07.2017 tarih ve 2017-11/27 numaralı onay ve hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra Ocak 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'ne ait 3. Basamak YBÜ'lerinde VIP gelişen hastalarda yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmadır.

Hastanemize ait 17 yataklı ve 21 yataklı olmak üzere 2 tane 3. Basamak YBÜ 2 gruba ayrıldı (Grup 1, Grup 2). Grup 1'de 200 m²'de 17 yatak, Grup 2'de 300 m²'de 21 yatak, her iki yoğun bakımda da her 6 yatağa 1 lavabo bulunmaktadır. Grup 1'de her biri 8.36 m² olan 4 izolasyon odası, Grup 2'de ise her biri 17 m² olan 3 izolasyon odası bulunmaktadır. Mesai saatleri içinde Grup 1'de 3 anestezi uzmanı, 1 asistan doktor; Grup 2'de mesai saatleri içinde 3 anestezi uzmanı, 2 asistan doktor çalışmaktadır. Mesai saatleri dışında her 2 grup için 1 anestezi uzmanı ve 3 asistan doktor görev yapmaktadır. Her 2 grupta da mesai saatleri içinde 2 hastaya 1 hemşire, mesai saatleri dışında 3 hastaya 1 hemşire bakım vermektedir.

MV desteği alan ve entübasyondan 48 saatten uzun süre takip edilip VIP gelişen 18 yaş üstü erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. VIP tanımı entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki olgularda entübasyondan en erken 48 saat sonra gelişen pnömoni olarak kabul edildi. Yatış tanısı pnömoni olan hastalar, ilk 24 saatte alınan trakeal aspirat kültüründe üremesi olan, mekanik ventilatör süresi 48 saatten az olan, non-invaziv mekanik ventilasyon yapılan ve VIP tanısı aldıktan sonra 48 saat içinde ölen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, yoğun bakım yatış tanıları, yandaş hastalıkları), yoğun bakım tedavileri (reentübasyon durumları, vazoaktif ilaç kullanımı, renal replasman tedavileri, sedatif ilaç kullanımı, immunsupresif kullanımı, beslenme yolu, proton pompa inhibitör kullanımı, santral, üriner ya da intraserebral basınç kateteri varlığı, endotrakeal entübasyon, trakeostomi durumu, kaf basınç değerleri), abdominal ya da torakal cerrahi geçirme öyküleri, yoğun bakım yatış esnasındaki hastalık şiddeti skorları (APACHE II, SOFA, GKS) kaydedildi. Hastaların ağız bakımları bakım yapan hemşireler tarafından düzenli

olarak yapıldı. Kaf basınçları her sabah düzenli olarak kafmetre ile ölçüldü. Kaf basıncı 20-30 cmH₂O arasında tutuldu. APACHE II için hastanın yaşı, fizyolojik değişkenleri, GKS ve kronik sağlık durumu puanları kullanıldı. VİP tanısı konulduktan sonraki 3. 7. ve 30. günlerinde GKS ve SOFA skoru, KPES değeri ile ateş, beyaz küre, CRP ve prokalsitonin değerleri, PEEP değerleri, PO₂/FİO₂ oranları kaydedildi. Yatış anında MV'ye bağlı olup olmadıkları, yatış günü, tanı günü, tanıdan 3, 7 ve 30 gün sonraki endotrakeal tüp, trakeostomi, maske O₂ durumları takip edildi. KPES için trakeal sekresyon, ateş, lökosit, akciğer grafisinde infiltrasyon, oksijenizasyon ve mikrobiyolojik veriler kullanılarak KPES puanı hesaplandı. Altı organ sistemi (solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal, koagülasyon ve karaciğer) değerlendirilerek SOFA skoru hesaplandı. Her hastanın yoğun bakımda kalış süresi, yatışından VİP tanısı alana kadar geçen süre, MV süresi gün olarak kaydedildi. Hastalar 1 ay boyunca takibe alındı. Bir ayın sonundaki hastaların son durumu taburculuk, servise devir, halen yatıyor ve ölüm şeklinde değerlendirildi. Hastanın ETA veya BAL'daki üreme etkenleri, verilen antibiyoterapiler takip edildi.

Grup 1 ve Grup 2'nin fiziksel koşulları, YBÜ'deki el hijyen oranları, hasta bakımında değişiklik yaratabilecek hemşire eğitim düzeyi ve hemşire-personel başına düşen hasta sayısı, yoğun bakım ünitelerinin hasta yatış hızı kaydedildi.

3.1. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Pilot çalışma sonucunda Grup 1 (ortalama= 5.2) ve Grup 2 (ortalama=5.9) hastaları için SOFA ölçümleri (standart sapma=1.2) elde edilmiştir. Power analizi sonucunda %80 güç %5 anlamlılık düzeyinde ve etki büyüklüğü 0.60 olmak üzere her bir grupta 45 denek olmak üzere toplam 90 kişi olarak belirlenmiştir. Bazı hastaların çalışma dışı kalma ihtimaline karşı daha fazla denek çalışmaya dahil edilmiştir. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma veya medyan (minimum-maksimum), nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenlerin zamana bağlı ölçümlerinin grup içi karşılaştırılmasında Friedman testi kullanılmıştır. Anlamlılık bulunması durumunda ikili

karşılaştırmalarda Bonferroni testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Mortaliteyi etkileyen faktörlerin incelenmesinde ikili lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Ayrıca MV süre ve yatış süresinin tahmin edilmesinde etkili faktörlerin incelenmesinde çoklu doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.



4.BULGULAR

Ocak 2018- Ocak 2020 tarihleri arasında Grup 1'e yatan hasta sayısı 860, VİP gelişen hasta sayısı 54 (%6.27) ve Grup 2'ye yatan hasta sayısı 1940, VİP gelişen hasta sayısı 65 (%3.35) idi. VİP tanısı aldıktan sonra 48 saat içinde ölen 15 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda Grup 1'de 48 ve Grup 2'de 56 hasta olmak üzere toplam 104 hastada istatistiksel analiz yapıldı.

Hastaların demografik verileri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7: Demografik Veriler

	Grup 1 (n=48)	Grup 2 (n=56)	p
Yaş, yıl	63±18	62±18	0.586
Cinsiyet, n (%)			0.114
Kadın	15(31.3)	26(46.4)	
Erkek	33(68.8)	30(53.6)	
Boy, cm	169.06±10.53	165.32±11.11	0.082
Kilo, kg	75.27±10.88	73.88±11.92	0.537
VKİ, kg/m ²	26.56±4.89	27.09±4.45	0.268
APACHE II skoru	29.17±7.06	26.84±6.24	0.077
Ek hastalık			
• Diabetes mellitus	11(22.9)	18(32.1)	0.296
• Hipertansiyon	14(29.2)	24(42.9)	0.148
• KOAH	9(18.8)	8(14.3)	0.539
• Kronik renal yetmezlik	4(8.3)	3(5.4)	0.546
• Kalp yetmezliği	7(14.6)	6(10.7)	0.552
• Serebrovasküler olay	3(6.3)	5(8.9)	0.609
Yatış nedeni			0.154
• Solunumsal nedenler	17(35.4)	17(30.4)	
• Kardiyak nedenler	8(16.7)	6(10.7)	
• Nörolojik nedenler	13(27.1)	15(26.8)	
• Travma	2(4.2)	4(7.1)	
• Nefrolojik nedenler	1(2.1)	1(1.8)	
• Postoperatif	3(6.3)	13(23.2)	
• İntoksikasyon	1(2.1)	0	
• Endokrinolojik nedenler	2(4.2)	0	
• Gastroenterolojik nedenler	1(2.1)	0	

VKİ: Vücut kitle indeksi, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

İki grubun enfeksiyon belirteçleri Tablo 8’de görülmektedir. Beyaz küre sayısı, CRP ve vücut sıcaklığı açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Klinik olarak anlamlı olmasa da hastaların VİP tanısını aldıkları gün bakılan prokalsitonin değerleri Grup 2’de anlamlı yüksek saptandı (p=0.011).

Tablo 8: Enfeksiyon Belirteçleri

	Grup 1 (n=48)	Grup 2 (n=56)	p
Beyaz küre sayısı, μ /L			
• Yatış günü	13 956 $\pm$ 6 939	13 450 $\pm$ 5 698	0.876
• Tanı günü	14 654 $\pm$ 6 025	14 192 $\pm$ 7 773	0.571
• Tanıdan 3 gün sonra	14 109.79 $\pm$ 6 482.92	13 037.04 $\pm$ 8 015.23	0.505
• Tanıdan 7 gün sonra	13 676.83 $\pm$ 7 215.93	11 217.17 $\pm$ 6 913	0.054
• Tanıdan 30 gün sonra	13 162.17 $\pm$ 5 559.61	15 358.33 $\pm$ 7 044.19	0.470
C-Reaktif Protein, mg/L			
• Yatış günü	73 $\pm$ 68	77 $\pm$ 76	0.917
• Tanı günü	113.70 $\pm$ 69.61	120.99 $\pm$ 76	0.769
• Tanıdan 3 gün sonra	104.82 $\pm$ 66.14	104.56 $\pm$ 70.02	0.843
• Tanıdan 7 gün sonra	11.46 $\pm$ 86.12	81.14 $\pm$ 50.64	0.156
• Tanıdan 30 gün sonra	102.78 $\pm$ 78.10	118.53 $\pm$ 86.51	0.665
Prokalsitonin, ng/ml			
• Yatış günü	0.15 $\pm$ 0.13	0.15 $\pm$ 0.24	0.225
• Tanı günü	16.73 $\pm$ 25.21	34.24 $\pm$ 33.92	0.011
• Tanıdan 3 gün sonra	10.56 $\pm$ 19.68	17.61 $\pm$ 24.66	0.132
• Tanıdan 7 gün sonra	5.96 $\pm$ 12.01	8.01 $\pm$ 12.33	0.640
• Tanıdan 30 gün sonra	0.09 $\pm$ 1.21	1.08 $\pm$ 1.11	0.773
Ateş, °C			
• Yatış günü	36.63 $\pm$ 0.42	36.75 $\pm$ 0.39	0.106
• Tanı günü	37.3 $\pm$ 0.61	37.41 $\pm$ 0.52	0.827
• Tanıdan 3 gün sonra	36.8 $\pm$ 0.56	36.89 $\pm$ 0.53	0.692
• Tanıdan 7 gün sonra	36.53 $\pm$ 0.50	36.75 $\pm$ 0.60	0.695
• Tanıdan 30 gün sonra	36.19 $\pm$ 0.35	36.22 $\pm$ 0.35	0.979

İki grup arasında yatış günü, tanı aldığı gün, tanı aldıktan 3, 7 ve 30 gün sonra GKS, SOFA ve KPES skorları açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Hastalar yattıkları süre boyunca PEEP, PO₂/FİO₂ oranları, yatış günü MV'ye bağlı olup olmadıkları, yatış günü, tanı günü, tanıdan 3, 7 ve 30 gün sonraki endotrakeal tüp, trakeostomi ve maske O₂ durumları açısından da takip edildi. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 10-12). Yatış günü Grup 1'de MV'ye bağlı olan hasta sayısı 39 (%81.3), Grup 2'de 49 (%87.5) idi. Grup 1'de trakeostomi işleminin hastanın yatışından ortalama 14.76±6.67 gün sonra, Grup 2'de hastanın yatışından ortalama 12.60±7.23 gün sonra yapıldığı saptandı (p=0.068).

Tablo 9: GKS, KPES, SOFA Skorları

	Grup 1 (n=48)	Grup 2 (n=56)	p
Glasgow Koma Skoru			
• Yatış günü	6.23±3.64	6.50±3.61	0.572
• Tanı günü	6.71±2.64	6.54±2.64	0.756
• Tanıdan 3 gün sonra	6.40±2.71	6.98±2.70	0.714
• Tanıdan 7 gün sonra	7.20±2.94	7.54±2.64	0.831
• Tanıdan 30 gün sonra	7.57±2.90	7.94±2.80	0.398
Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru			
• Yatış günü	2.42±1.51	2.68±1.54	0.386
• Tanı günü	6.33±1.33	6.41±1.29	0.772
• Tanıdan 3 gün sonra	5.60±1.75	5.70±1.50	0.630
• Tanıdan 7 gün sonra	4.95±2.07	5.11±2.10	0.575
• Tanıdan 30 gün sonra	3.83±1.97	4.39±1.91	0.811
SOFA Skoru			
• Yatış günü	6±2	6±2	0.681
• Tanı günü	6.04±1.56	6.05±1.27	0.405
• Tanıdan 3 gün sonra	5.77±1.49	5.89±1.55	0.165
• Tanıdan 7 gün sonra	5.46±1.38	5.02±1.51	0.516
• Tanıdan 30 gün sonra	4.48±1.24	5.06±1.35	0.957

SOFA: Sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi

Tablo 10: PEEP ve PO₂/FİO₂ Oranları

	Grup 1 (n=48)	Grup 2 (n=56)	p
PEEP oranı, cm H ₂ O			
• Yatış günü	4±2	5±2	0.647
• Tanı günü	5.71±1.13	6.13±1.54	0.285
• Tanıdan 3 gün sonra	5.83±1.49	5.65±1.46	0.272
• Tanıdan 7 gün sonra	5.41±2.16	5.22±2.34	0.458
• Tanıdan 30 gün sonra	5.32±1.52	4.89±2.68	0.381
PO ₂ /FİO ₂ oranı			
• Yatış günü	250.54±101.49	241.68±72.89	0.870
• Tanı günü	243.43±62.69	239.60±59.75	0.889
• Tanıdan 3 gün sonra	271.66±61.31	258.26±69.16	0.817
• Tanıdan 7 gün sonra	270.05±49.72	269.02±65.75	0.586
• Tanıdan 30 gün sonra	293.61±62.62	265.39±62.08	0.665

PEEP: Positive end expiratory pressure, PO₂: Parsiyel oksijen basıncı, FİO₂: Fraction of inspired oxygen

Tablo 11: Mekanik Ventilatöre Bağlı Hasta Oranları

	Grup 1 (n=48)	Grup 2 (n=56)	p
Yatış günü MV'ye bağlı hastalar, n (%)	39(81.3)	49(87.5)	0.378
Tanı günü MV'ye bağlı hastalar, n (%)	48(100)	56(100)	1.000
Tanıdan 3 gün sonra MV'ye bağlı hastalar, n (%)	46(97.8)	53(98.1)	0.921
Tanıdan 7 gün sonra MV'ye bağlı hastalar, n (%)	37(90.2)	40(86.9)	0.631
Tanıdan 30 gün sonra MV'ye bağlı hastalar, n (%)	20(86.9)	15(83.3)	0.745

MV: Mekanik ventilatör

Tablo 12: ETT/Trakeostomi/Maske O₂ Durumları

	Grup 1 (n=48)	Grup 2 (n=56)	p
Yatış günü, n (%)			0.583
• Endotrakeal tüp	38(79.2)	47(83.9)	
• Trakeostomi	1(2.1)	2(3.6)	
• Maske O ₂	7(14.6)	7(12.5)	
• NİV	2(4.2)	0	
Tanı günü, n (%)			0.976
• Endotrakeal tüp	25(52.1)	29(51.8)	
• Trakeostomi	23(47.9)	27(48.2)	
Tanıdan 3 gün sonra, n (%)			0.448
• Endotrakeal tüp	20(42.6)	19(35.2)	
• Trakeostomi	27(57.4)	35(64.8)	
Tanıdan 7 gün sonra, n (%)			0.373
• Endotrakeal tüp	11(26.8)	9(19.6)	
• Trakeostomi	29(70.7)	37(80.4)	
• Maske O ₂	1(2.4)	0	
Tanıdan 30 gün sonra, n (%)			1.000
• Endotrakeal tüp	2(8.7)	2(11.1)	
• Trakeostomi	21(91.3)	16(88.9)	

NİV: Non-invaziv ventilasyon

Üreme etkeni için sadece Grup 1'deki 2 hastaya BAL yapıldı. Her 2 grupta da en çok *Acinetobacter baumannii* etkeni tespit edildi, bunu *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* etkenleri takip etti (Tablo 13).

Tablo 13: Üreme Yeri ve Üreme Etkenleri

	Grup 1 (n=48)	Grup 2 (n=56)	p
Üreme yeri, n (%)			0.211
• Endotrakeal aspirat	46(95.8)	56(100)	
• Bronkoalveoler lavaj	2(4.2)	0	
Üreme etkeni, n (%)			0.941
• <i>Acinetobacter baumannii</i>	32(66.7)	68(65.4)	
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11(22.9)	24(23.1)	
• <i>Klebsiella pneumoniae</i>	5(10.4)	12(11.5)	
Yeni üreme, n (%)			0.906
• Evet	9(18.8)	10(17.9)	
• Hayır	39(81.3)	46(82.1)	

İki grup arasında hastaların VİP için belirlenen risk faktörleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14: VİP Risk Faktörleri

	Grup 1 (n=48)	Grup 2 (n=56)	p
Reentübe olan hastalar, n (%)	12(25)	9(16.1)	0.258
Sedasyon alan hastalar, n (%)	29(60.4)	42(75)	0.111
Beslenme şekli, n (%)			0.684
• Enteral	46(95.8)	51(91.1)	
• Parenteral	0	1(1.8)	
• Enteral + parenteral	2(4.2)	4(7.1)	
Beslenme yolu, n (%)			0.247
• Nazogastrik sonda ile	48(100)	53(94.6)	
• Orogastrik sonda ile	0	3(5.4)	
İmmüsupresif ilaç kullanımı olanlar, n (%)	16(33.3)	18(32.1)	0.897
İnotropik ajan kullanımı olanlar, n (%)	27(56.3)	34(60.7)	0.645
Santral venöz kateteri olanlar, n (%)	36(75)	45(80.4)	0.512
İntrakranyal basınç kateteri olanlar, n (%)	4(8.3)	12(21.4)	0.065
Proton pompa inhibitörü kullananlar, n (%)	30(62.5)	31(55.4)	0.461
Pozisyon, n (%)			1.000
• Supin	46(95.8)	53(94.6)	
• Pron	2(4.2)	3(5.4)	
Abdominal/torakal cerrahi geçirenler, n (%)	3(6.3)	7(12.5)	0.335
Hemodiyaliz almış olanlar, n (%)	14(29.2)	12(21.4)	0.364
Kaf Basıncı, cmH ₂ O	24.35±5.08	22.46±2.68	0.089

Yatış günü Grup 1’de 38 hastada, Grup 2’de 46 hastada antibiyotik kullanılmıştı. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Antibiyotik Kullanım Durumları

	Grup 1 (n=48)	Grup 2 (n=56)	p
Yatış günü antibiyotik kullananlar, n (%)	38(79.2)	46(82.1)	0.701
Tedavide kullanılan antibiyotik sayısı, n (%)			0.337
• Bir	4(8.3)	3(5.4)	
• İki	26(54.2)	34(60.7)	
• Üç	17(35.4)	14(25)	
• Dört	1(2.1)	5(8.9)	
Tanıdan 30 gün sonra antibiyotik kullananlar, n (%)	11(22.9)	10(17.9)	0.522

İki grup arasında el hijyen oranları açısından fark saptanmadı ancak hasta yatış hızı Grup 2’de anlamlı yüksek saptandı ($p<0.001$) (Tablo 16). 2018 yılında Grup 1’de her ay için lise mezunu hemşire sayısı 6, üniversite mezunu hemşire sayısı 2; Grup 2’de lise mezunu hemşire sayısı 9, üniversite mezunu hemşire sayısı 1 idi. 2019 yılında Grup 1’de her ay için lise mezunu hemşire sayısı 5, üniversite mezunu hemşire sayısı 3; Grup 2’de lise mezunu hemşire sayısı 8, üniversite mezunu hemşire sayısı 2 idi. Her iki grupta da hemşire başına düşen hasta sayısı 2 idi bu yüzden karşılaştırma yapılmadı.

Tablo 16: El Hijyen Oranı ve Hasta Yatış Hızı

	Grup 1 (n=48)	Grup 2 (n=56)	p
El hijyen oranı, %	75.52±4.10	72.48±7.37	0.121
Hasta yatış hızı, %	1.93±0.45	2.87±0.82	<0.001

Hastalar VIP tanısını aldıktan 1 ay sonrasına kadar takip edildi. İki grup arasında 1 ay sonundaki durumları, MV kalış süresi, tanı süresi ve yatış süresi açısından da anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17). 30 günlük mortalite Grup 1’de % 45.8 ve Grup 2’de % 48.2 olarak saptandı. 30 günlük mortalite tüm hastalarda %47.1 (n=49) idi.

Tablo 17: Hastaların Bir Ay Sonundaki Durumları, Mekanik Ventilatörde Kalış, Yatış ve Tanı Süreleri

	Grup 1 (n=48)	Grup 2 (n=56)	p
Bir ay son durum, n (%)			0.136
• Yatıyor	23(47.9)	18(32.1)	
• Ölüm	22(45.8)	27(48.2)	
• Servise devir	3(6.3)	9(16.1)	
• Eve taburcu	0	2(3.6)	
MV kalış süresi, gün	29.04±18.00	30.66±16.38	0.516
Yatış süresi, gün	37.66±14.36	35.05±16.09	0.334
Tanı süresi, gün	15.33±8.96	16.12±11.81	0.794

MV: Mekanik ventilatör

Her iki grupta da grup içinde yatış günündeki KPES değeri ile tanı sırasında, tanıdan 3 gün sonra ve tanıdan 7 gün sonraki KPES değerleri arasında anlamlı fark saptandı. Yine iki grupta grup içinde tanı sırasındaki ve tanıdan 30 gün sonraki bakılan KPES değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Ayrıca Grup 2 de bakılan tanıdan 30 gün sonraki KPES değeri ile tanıdan 3 gün sonraki ve tanıdan 7 gün sonraki KPES değeri arasında anlamlı fark saptandı (Tablo 18).

Grup 1 ve Grup 2’de grup içi belirlenen günlerde bakılan SOFA skorları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).

CRP değerleri açısından kıyaslandığında sadece Grup 1’de yatış günü ile tanı konulan gün bakılan CRP değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.018$) (Tablo 18). Grup 2’de tüm zaman ölçümlerinde bakılan CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Her iki grupta grup içinde yatış günü ile tanı sırasındaki, tanıdan 3 gün sonraki ve tanıdan 7 gün sonraki bakılan prokalsitonin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı. İki grupta grup içinde tanı günü bakılan prokalsitoninle tanıdan 7 gün sonraki ve tanıdan 30 gün sonraki prokalsitonin değerleri arasında anlamlı fark saptandı. Tanıdan 3 gün sonra ve tanıdan 30 gün sonra bakılan prokalsitonin değerleri arasında her iki grupta grup içi anlamlı fark saptandı (Tablo 18).

Tablo 18: Grup içi KPES, SOFA, CRP ve Prokalsitonin Karşılaştırmaları

	Grup 1 (n=48)				Grup 2 (n=56)			
	KPES	SOFA	CRP	Prokalsitonin	KPES	SOFA	CRP	Prokalsitonin
p1	0.252	0.764	1.000	0.002	0.016	1.000	1.000	0.009
p2	1.000	0.320	1.000	1.000	1.000	0.452	1.000	1.000
p3	<0.001	0.090	0.932	<0.001	<0.001	0.132	1.000	<0.001
p4	0.402	0.051	1.000	0.845	0.037	1.000	1.000	0.731
p5	0.001	1.000	1.000	<0.001	0.001	1.000	1.000	<0.001
p6	0.402	1.000	0.690	1.000	1.000	1.000	1.000	0.578
p7	1.000	1.000	1.000	0.402	1.000	1.000	1.000	1.000
p8	<0.001	1.000	0.018	<0.001	<0.001	1.000	1.000	<0.001
p9	0.003	1.000	1.000	0.011	0.002	0.307	1.000	0.016
p10	0.252	1.000	0.252	0.007	1.000	0.084	1.000	0.006

p1: Tanıdan 30 gün sonra-tanıdan 3 gün sonra, p2: Tanıdan 30 gün sonra-yatış günü p3: Tanıdan 30 gün sonra-tanı günü, p4: Tanıdan 30 gün sonra-tanıdan 7 gün sonra, p5: Tanıdan 3 gün sonra-yatış günü, p6: Tanıdan 3 gün sonra-tanı günü, p7: Tanıdan 3 gün sonra-tanıdan 7 gün sonra, p8: Yatış günü-tanı günü, p9: Yatış günü-tanıdan 7 gün sonra, p10: Tanı günü-tanıdan 7 gün sonra

Tüm hastalarda yaş, cinsiyet, ek hastalık, el hijyen oranı, hasta yatış hızı, KPES ortalama değeri, APACHE II skoru, beyaz küre ortalama değeri, CRP ortalama değeri, prokalsitonin ortalama değeri ve MV kalış süresi değişkenlerinin 30 günlük mortalite üzerine etkisi bulunmazken SOFA ortalama skorundaki 1 birimlik artış 30 günlük mortalite riskini 2.214 kat arttırmaktadır. Yatış süresindeki artış ise 30 günlük mortalite riskini azaltıyor (OR=0.891) (Tablo 19).

Tablo 19: Tüm hastalarda 30 Günlük Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

	p	OR	%95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Yaş	0.236	1.022	0.986	1.061
Cinsiyet	0.308	1.885	0.557	6.382
Ek hastalık	0.376	0.505	0.111	2.290
El hijyen oranı	0.454	0.961	0.867	1.066
Hasta yatış hızı	0.571	1.248	0.580	2.685
KPES ortalama	0.753	0.919	0.543	1.554
SOFA ortalama	0.009	2.214	1.220	4.018
APACHE II	0.940	0.997	0.915	1.086
Beyaz küre ortalama	0.069	1.000	1.000	1.000
CRP ortalama	0.684	1.003	0.990	1.015
Prokalsitonin ortalama	0.550	1.013	0.970	1.058
MV kalış süresi	0.403	0.980	0.935	1.027
Yatış süresi	0.001	0.891	0.834	0.951

KPES: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru, SOFA: Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi, CRP: C-Reaktif Protein, MV: Mekanik ventilatör

Grup 1’de yaş, cinsiyet, ek hastalık, el hijyen oranı, hasta yatış hızı, KPES ortalama değeri, SOFA ortalama skoru, APACHE II skoru, beyaz küre ortalama değeri, CRP ortalama değeri, prokalsitonin ortalama değeri ve MV kalış süresi değişkenlerinin 30 günlük mortalite üzerine etkisi bulunmadı (Tablo 20).

Tablo 20: Grup 1’de 30 Günlük Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

	p	OR	%95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Yaş	0.304	0.943	0.843	1.055
Cinsiyet	0.363	5.549	0.138	222.898
Ek hastalık	0.724	1.770	0.075	42.044
El hijyen oranı	0.728	1.096	0.654	1.838
Hasta yatış hızı	0.188	0.085	0.002	3.330
KPES ortalama	0.124	3.644	0.701	18.935
SOFA ortalama	0.164	4.419	0.545	35.812
APACHE II	0.197	0.805	0.580	1.119
Beyaz küre ortalama	0.734	1.000	1.000	1.000
CRP ortalama	0.189	1.022	0.989	1.056
Prokalsitonin ortalama	0.515	0.955	0.833	1.096
MV kalış süresi	0.375	0.901	0.715	1.134
Yatış süresi	0.102	0.832	0.667	1.037

KPES: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru, SOFA: Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II , CRP: C-Reaktif Protein, MV: Mekanik ventilatör

Grup 2’de yatan hastalar için cinsiyet, ek hastalık, el hijyen oranı, hasta yatış hızı, KPES ortalama değeri, APACHE II skoru, beyaz küre ortalama değeri, CRP ortalama değeri, prokalsitonin ortalama değeri, MV kalış süresi ve yatış süresi değişkenlerinin 30 günlük mortalite üzerine etkisi bulunmazken yaş oranının 1 birimlik artışı 30 günlük mortalite riskini 1.085 kat artırıyor (Tablo 21).

Tablo 21: Grup 2’de 30 Günlük Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

	p	OR	%95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Yaş	0.042	1.085	1.003	1.175
Cinsiyet	0.512	1.939	0.267	14.057
Ek hastalık	0.973	0.953	0.056	16.241
El hijyen oranı	0.545	0.957	0.830	1.103
Hasta yatış hızı	0.150	2.802	0.690	11.387
KPES ortalama	0.054	0.359	0.127	1.017
SOFA ortalama	0.134	2.080	0.799	5.417
APACHE II	0.606	1.055	0.862	1.290
Beyaz küre ortalama	0.246	1.000	1.000	1.000
CRP ortalama	0.609	0.994	0.972	1.017
Prokalsitonin ortalama	0.136	1.059	0.982	1.141
MV kalış süresi	0.773	0.984	0.881	1.099
Yatış süresi	0.079	0.909	0.816	1.011

KPES: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru, SOFA: Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi, CRP: C-Reaktif Protein, MV: Mekanik ventilatör

Tüm hastalarda ve Grup 1’de yaş, cinsiyet, ek hastalık, el hijyen oranı, hasta yatış hızı, KPES ortalama değerinin yatış süresi üzerine anlamlı bir etkisi bulunmazken SOFA ortalama skorundaki artışın yatış süresini azalttığı saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.008$) (Tablo 22, 23). Grup 2’de yaş, cinsiyet, ek hastalık, el hijyen oranı, hasta yatış hızı, KPES ortalama değeri ve SOFA ortalama skorunun yatış süresi üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 22: Tüm hastalarda yatış süresini etkileyen değişkenler

	Standartlaştırılmamış		Standartlaştırılmış	t	p
	B	Standart hata	Beta		
(Sabit)	28.496	22.419		1.271	0.207
Yaş	0.028	0.088	0.033	0.324	0.747
Cinsiyet	-1.791	3.142	-0.057	-0.570	0.570
Ek hastalık	-5.030	4.134	-0.122	-1.217	0.227
El hijyen oranı	0.373	0.243	0.152	1.536	0.128
Hasta yatış hızı	0.186	1.871	0.010	0.099	0.921
KPES ortalama	1.576	1.334	0.118	1.181	0.240
SOFA ortalama	-3.911	1.212	-0.318	-3.226	0.002

KPES: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru, SOFA: Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

Tablo 23: Grup 1’de yatış süresini etkileyen değişkenler

	Standartlaştırılmamış		Standartlaştırılmış	t	p
	B	Standart hata	Beta		
(Sabit)	-4.469	41.760		-0.107	0.915
Yaş	-0.044	0.133	-0.053	-0.329	0.744
Cinsiyet	-1.523	4.503	-0.050	-0.338	0.737
Ek hastalık	0.755	5.534	0.022	0.136	0.892
El hijyen oranı	1.072	0.558	0.306	1.922	0.062
Hasta yatış hızı	-4.011	4.996	-0.127	-0.803	0.427
KPES ortalama	0.593	1.924	0.047	0.308	0.760
SOFA ortalama	-5.022	1.792	-0.434	-2.803	0.008

KPES: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru, SOFA: Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

Tablo 24: Grup 2’de yatış süresini etkileyen değişkenler

	Standartlaştırılmamış		Standartlaştırılmış	t	p
	B	Standart hata	Beta		
(Sabit)	31.929	32.301		0.988	0.328
Yaş	0.053	0.124	0.059	0.429	0.670
Cinsiyet	-1.433	4.656	-0.045	-0.308	0.760
Ek hastalık	-12.836	6.593	-0.266	-1.947	0.057
El hijyen oranı	0.159	0.306	0.073	0.520	0.605
Hasta yatış hızı	2.474	2.712	0.127	0.912	0.366
KPES ortalama	2.729	1.984	0.197	1.376	0.175
SOFA ortalama	-3.249	1.725	-0.254	-1.883	0.066

KPES: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru, SOFA: Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

Tüm hastalarda ve Grup 1’de yaş, cinsiyet, ek hastalık, hasta yatış hızı, KPES ortalama değeri ve SOFA skoru ortalama değerinin MV süresi üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmezken el hijyen oranının artması MV kalış süresini arttırdı (Tablo 25, 26). Grup 2 için aynı değişkenler incelendiğinde yatış süresi üzerine anlamlı bir etki saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 25: Tüm hastalarda MV süresini etkileyen değişkenler

	Standartlaştırılmamış		Standartlaştırılmış	t	p
	B	Standart hata	Beta		
(Sabit)	-11.482	25.797		-0.445	0.657
Yaş	0.017	0.101	0.018	0.171	0.864
Cinsiyet	-2.123	3.615	-0.061	-0.587	0.558
Ek hastalık	-7.436	4.757	-0.162	-1.563	0.121
El hijyen oranı	0.665	0.280	0.243	2.376	0.020
Hasta yatış hızı	1.247	2.153	0.060	0.579	0.564
KPES ortalama	1.199	1.535	0.081	0.781	0.436
SOFA ortalama	-1.380	1.395	-0.100	-0.989	0.325

KPES: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru, SOFA: Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

Tablo 26: Grup 1’de MV süresini etkileyen değişkenler

	Standartlaştırılmamış		Standartlaştırılmış	t	p
	B	Standart hata	Beta		
(Sabit)	-145.904	49.548		-2.945	0.005
Yaş	-0.205	0.158	-0.200	-1.300	0.201
Cinsiyet	2.118	5.342	0.055	0.397	0.694
Ek hastalık	-2.737	6.566	-0.062	-0.417	0.679
El hijyen oranı	2.611	0.662	0.596	3.947	0.000
Hasta yatış hızı	-6.265	5.928	-0.158	-1.057	0.297
KPES ortalama	1.815	2.283	0.115	0.795	0.431
SOFA ortalama	-1.240	2.126	-0.085	-0.583	0.563

KPES: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru, SOFA: Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

Tablo 27: Grup 2’de MV süresini etkileyen değişkenler

	Standartlaştırılmamış		Standartlaştırılmış	t	p
	B	Standart hata	Beta		
(Sabit)	27.198	32.763		0.830	0.411
Yaş	0.161	0.126	0.176	1.275	0.208
Cinsiyet	-3.536	4.723	-0.109	-0.749	0.458
Ek hastalık	-13.632	6.688	-0.278	-2.038	0.047
El hijyen oranı	0.254	0.310	0.114	0.821	0.416
Hasta yatış hızı	0.374	2.751	0.019	0.136	0.892
KPES ortalama	1.504	2.013	0.107	0.747	0.459
SOFA ortalama	-2.787	1.749	-0.214	-1.593	0.118

KPES: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru, SOFA: Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

5.TARTIŞMA

Çalışmamız iki farklı 3.basamak YBÜ'lerde VİP gelişen 104 hastada prospektif gözlemsel olarak yapıldı. VİP oranları Grup 1'de %6.27, Grup 2'de %3.35 bulundu. İki grup arasında demografik veriler, yatış tanıları, yandaş hastalıklar, APACHE II skoru, VİP gelişim risk faktörleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca YBÜ yatış süreleri, MV'de kalış süreleri ve tanı alana kadar geçen süre açısından da anlamlı fark bulunmadı.

İki grup arasında yatış günü, tanı aldığı gün, tanı aldıktan 3 gün sonra, tanı aldıktan 7 gün sonra, tanı aldıktan 30 gün sonra bakılan GKS değerleri, SOFA skorları, KPES değerleri, antibiyotik kullanım durumları, vücut sıcaklığı, beyaz küre sayısı, CRP değerleri, PEEP, PO₂/FİO₂ oranları, endotrakeal tüp ya da trakeostomi durumları açısından anlamlı fark saptanmadı. Klinik olarak anlamlı olmasa da hastaların tanı aldıkları gün bakılan prokalsitonin değerleri Grup 2'de anlamlı daha yüksek bulundu ($p=0.011$). Hasta yatış hızı Grup 2'de anlamlı daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Her iki grupta da grup içinde yatış günündeki KPES skoru ile tanı sırasında, tanıdan 3 gün sonra ve tanıdan 7 gün sonraki KPES skorları arasında anlamlı fark saptandı. Yine iki grupta grup içinde tanı sırasındaki ve tanıdan 30 gün sonraki bakılan KPES skorları arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Ayrıca Grup 2'de bakılan tanıdan 30 gün sonraki KPES skoru ile tanıdan 3 gün sonraki ve tanıdan 7 gün sonraki KPES skoru arasında anlamlı fark bulundu. Tüm hastalarda SOFA ortalama skorunun artışı 30 günlük mortalite üzerine etkisi anlamlı bulundu. Tüm hastalar üzerinden değerlendirildiğinde SOFA skorundaki 1 birimlik artış mortalite riskini 2.214 kat arttırmaktadır. Tüm hastalarda ve Grup 1'de SOFA skorundaki artışın yatış süresini azalttığı bulundu.

VİP patojenlerinin çoğu, *Pseudomonas species*, *Acinetobacter species*, *MRSA*, *ESBL* ve *AmpC B-laktamaz salgılayan Gram-negatif basiller* gibi yüksek antibiyotik direnci olan mikroorganizmalardır (10,78). Çoklu ilaç direnci olan patojenler olarak bilinen bu etkenler genellikle geç başlangıçlı VİP etkenleridir. Bakteriyolojik analize bakıldığında %35-80 Gram negatif basil, %9-46 Gram pozitif kok, %0-54 anaerobların etken olduğu, en sık rastlanan etkenlerin ise *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* ve *Klebsiella pneumoniae* olduğu gösterilmiştir (79,

80) . Gürsel ve ark. (81) en sık VİP etkeni olarak *Pseudomonas aeruginosa* (%22), *Acinetobacter baumannii* (%14), MRSA (%14), *Klebsiella pneumoniae* (%5) ve *Enterobacter cloacae*'yı (%2) bulmuşlardır. Literatürde özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Stafilococcus aureus* ve *Enterobacteriaceae spp.*'nin rolü vurgulanmıştır (3). Türkiye'den araç ilişkili ve çok merkezli yapılan bir çalışmada en sık olarak 1. sırada *Acinetobacter spp* 2. sırada *Pseudomonas aeruginosa* 3. sırada *Stafilococcus aureus* izole edildiği bildirilmiştir (19). Literatürde *Acinetobacter* türlerinin öneminin giderek arttığı rapor edilmektedir (82). Kuru ya da ıslak canlı cansız zeminlerde uzun süre canlı kalabilen bu mikroorganizma bu özelliği sayesinde elden ele dolaşarak kolayca yayılabilmektedir (83). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak her iki grupta da Gram negatif etkenlerin içerisinde en çok *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* tespit edilmiştir.

Yoğun bakımda mortalitenin tahmin edilmesi, uygulanan tedavinin etkinliğinin yanı sıra, yoğun bakıma hangi hastanın alınması gerektiği gibi birçok konuda yol gösterici olması nedeni ile yoğun bakım uzmanlarının özel önem verdiği bir alan olmuştur. Genel prognoz değerlendirici olan APACHE II ve Mortalite Olasılık Modeli II (MPM II) dışında organ yetmezliklerini değerlendiren modellere ilave olarak bir hastalık ya da duruma özgü morbidite ve mortaliteyi tahmin etmek amaçlı sistemler de geliştirilmiştir (51). Bugüne kadar, yoğun bakım hastaları için birçok skora sisteminin geliştirilmiş olması, yoğun bakım uzmanlarına hastalığın şiddetini belirlemede uygun ve güvenilir bir ölçüm imkânı sağlamıştır. Fakat genelde bu sistemler, esas ölçüm sonucu olarak mortaliteye odaklanmış ve bu nedenle başarı oranları ve duyarlılık/özellikler mortalite tahminine göre yapılmıştır. Ancak skora modelleri, hasta popülasyonunun bütününe mortalitesini belirlemektedir. Buna karşın bireysel bir sonuca kesin olarak varılamamaktadır (81). KPES bu bağlamda, APACHE II ve MPM II'nin aksine VİP'e özgü bir modeldir. Gürsel ve ark. (81) pulmoner hastalarda (KOA, pulmoner emboli, bronşiyal astım, obstrüktif uyku apne sendromu) VİP epizotları sırasında mortaliteyi belirlemede APACHE II, SOFA ve KPES'in etkinliğini değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmaya toplam 63 hastayı dahil etmişlerdir. Yoğun bakıma kabulde APACHE II ve SOFA; VİP tanısı koyulduğu gün APACHE II, SOFA ve KPES skorları kaydedilmiştir. Ölen hastaların üç skorunun da sağ kalanlardan anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir.

İstatistiksel analiz sonucunda diskriminasyonun APACHE II için mükemmel, SOFA için kabul edilebilir olduğu görülmüştür. Mortalitenin %54 olarak gerçekleştiği araştırmada, lojistik regresyon analizi, üç skorlama sisteminden sadece APACHE II>16 değerinin mortalite bağımsız belirteci olduğunu ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda APACHE II skorunun her iki grupta da 30 günlük mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmadı. Üç skorlama sisteminden KPES tanısal amaçlı, diğerleri ise (APACHE II, SOFA) prognoz belirlemede kullanılmaktadır. Bu bağlamda KPES'in mortalite tahmininde başarısız olmasının doğal görülmesi gerekmektedir (81). Yang ve ark. (84) VİP olgusunda yaptıkları araştırmada seri olarak kaydedilen KPES değerlerinin performans ve prognostik değerini incelemişlerdir. Ölenlerde VİP başlangıcındaki KPES anlamlı olarak yüksek iken, sağ kalanlarda VİP başlangıcında KPES anlamlı olarak azalmıştır. Mortalite, beşinci günde KPES>6 olanlarda KPES<6 olanlardan daha yüksek olduğu ve KPES'in mortaliteyi belirlemedeki duyarlılığının %96.8 ve özgüllüğünün %74.2 olduğunu gözlemişlerdir. Yang ve ark. (84) elde ettiği sonuçlar, KPES'in VİP tanısında değerli olduğunun da ötesinde mortalite tahminine de katkı sağladığını göstermektedir. Fakat bu araştırmada diğer prognostik skorlama modellerinin olmaması bize sağlıklı bir sonuç vermemektedir. Bizim çalışmamızda KPES ortalama değerinin 30 günlük mortaliteye etkisi bulunmadı. Tüm hastalar üzerinden değerlendirildiğinde SOFA skorundaki 1 birimlik artışın 30 günlük mortalite riskini 2.214 kat arttırdığını saptadık. Yang ve ark. (84) yaptığı çalışmada aynı zamanda KPES; MV süresi, YBÜ ve hastanede yatış zamanı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bizim çalışmamızda tüm hastalarda ve Grup 1'de yaş, cinsiyet, ek hastalık, hasta yatış hızı, KPES ortalama değeri ve SOFA skoru ortalama değerinin MV süresi üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmezken el hijyen oranının artması MV kalış süresini arttırdı. Tüm hastalarda ve Grup 1'de bu değişkenler içinde SOFA skorundaki artışın yatış süresini azalttığı bulundu. Grup 2 için bu değişkenler incelendiğinde yatış süresi üzerine anlamlı bir etki saptanmadı.

Literatürde de prokalsitonin düzeyinin seri bir şekilde izlenmesinin VİP'te tanı koymada, tedavi kesiminde ve hastalık ciddiyetinin belirlenmesinde faydalı olduğu ayrıca sepsis ve SIRS gibi sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda tanı için iyi bir biyomarker olduğu gösterilmiştir (48,85). Tanrıverdi ve ark. (86) VİP gelişen kritik hastalardaki mortaliteyi öngörmede prokalsitonin değerini CRP'ye göre üstün bir

prognostik belirteç olarak bulmuşlardır ve 3. gün prokalsitonin değerini en güçlü mortalite belirleyicisi olarak belirtmişlerdir. Ayrıca Li ve ark. (87) tarafından yapılan çalışmada VİP olan kritik hastalarda yüksek serum prokalsitonin düzeyinin mortalite riskinde bağımsız prognostik bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. Yine literatürde Liu ve ark. (88) pnömonide prokalsitoninin prognostik değeri ile ilgili yaptıkları meta-analizde kritik hastalar için, artmış bir prokalsitonin seviyesinin artmış mortalite riski ile de ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Prokalsitonin prognostik performansı, VİP ve toplum kaynaklı pnömonili hastalar arasında neredeyse eşit bulunmuştur. Öztürk ve ark. (89) 2017 yılında VİP’li hastalarda yaptıkları çalışmada prokalsitonin değerleri tedavi başlangıcı, 3.gün ve 5.günde ölen hastalarda diğerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır ve prognostik açıdan değerli olduğunu saptamışlardır. VİP gelişen hastalarda CRP’nin veya prokalsitoninin özellikle seri olarak ölçülen değerlerinde artış, tanıda oldukça yol göstericidir (31). Bu çalışmada, CRP değerlerine bakıldığında VİP grubunda, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmış. Kiaei ve ark. (90) VİP hastalarında antibiyotik tedavisi sonrasında prokalsitonin ve CRP düzeylerinin incelendiği çalışmada; antibiyotik tedavisi başlanmadan önce yüksek olan CRP seviyelerinin, tedavi başladıktan sonra, 4. güne kadar yükselme eğiliminde olduğu ancak 4. günden itibaren azalma trendine geçtiği gösterilmiştir. Literatüre baktığımızda CRP’yi VİP tanısında ve prognoz öngörmede anlamsız bulan çalışmalar da vardır. Chen ve ark. (91) VİP’te serum prokalsitonin, CRP konsantrasyonunun ve KPES skorunun tanısal etkinliğini değerlendirmek amacı ile yaptıkları çalışmada, tanı koymada prokalsitonin ve KPES etkin bulunurken CRP etkin bulunmamıştır. Salehifar ve ark. (92) VİP ve enfeksiyöz nedene bağlı olmayan SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) ayırımında CRP ve TNF-alfa’nın rolünü araştırdıkları çalışmada, CRP’yi prognoz ve etiyolojiyi göstermekte faydalı bulamamışlardır. Seligman ve ark. (93) yaptıkları çalışmada prokalsitoninin tanısal kapasitesini ve sepsis ve klinik şiddeti arasındaki korelasyonunu CRP’den üstün saptamışlardır. VİP’te prokalsitonin tanısal değerinin belirlenmesi üzerine Liao ve ark. (94) tarafından yapılan çalışmada prokalsitoninin, VİP’in erken tanısında spesifitesinin CRP ve KPES’ten daha iyi olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda CRP değerleri açısından kıyaslandığında sadece Grup 1’de yatış günü ile tanı

konulan gün bakılan CRP değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.018$), CRP değeri giderek artmıştı. Her iki grupta grup içinde yatış günü ile; tanı günündeki, tanıdan 3 gün sonraki ve tanıdan 7 gün sonraki bakılan prokalsitonin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu, prokalsitonin değeri gittikçe anlamlı şekilde artıyordu. Her iki grupta grup içinde tanı günü bakılan prokalsitoninle; tanıdan 7 gün sonraki ve tanıdan 30 gün sonraki prokalsitonin değerleri arasında anlamlı fark vardı, prokalsitonin değeri gittikçe azalıyordu. Tanıdan 3 gün sonra ve tanıdan 30 gün sonra bakılan prokalsitonin değerleri arasında her iki grupta grup içinde anlamlı fark bulundu, prokalsitonin değeri gittikçe azalıyordu.

Yoğun bakım ünitelerinde VİP’li hastaların yatış sürelerinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir; Póvoa ve ark. (95) ortalama 27 gün, Palabıyık ve ark. (96) 76.2 ± 73.3 gün (min-maks: 16-327 gün), Kundakçı ve ark. (97) 49.5 ± 40.8 gün, Mathai ve ark. (98) ise 21 gün (min-maks: 14-33 gün), Kumari ve ark. (99) medyan 131.5 gün (min-maks: 4-259 gün) olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda Grup 1’de hastaların ortalama yatış süresi 37.66 ± 14.36 gün (min-maks: 10-75 gün), Grup 2’de hastaların ortalama yatış süresinin 35.05 ± 16.09 gün (min-maks: 9-85 gün) olarak saptanmıştır. Hastalarımızın YBÜ’de ortalama yatış süresi literatür ile uyumlu bulundu.

Mirsaeidi ve ark. (100) tarafından yapılan ve 178 VİP’li olgunun değerlendirildiği bir çalışmada risk faktörleri ve komorbidite ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. İmmüsupresyon, kronik karaciğer hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği olan olgularda mortalitenin olmayanlara göre anlamlı derecede arttığı gözlenirken (sırası ile p değerleri; 0.013, 0.032, <0.001), DM, KKY, SVO ve KOAH için anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (sırasıyla p değerleri; 0.067, 0.218, 0.294, 0.60). Başka bir çalışmada da VİP’li olgularda böbrek yetmezliği olanlarda mortalite gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0.01$) (101). Blot ve ark. (102) tarafından yapılan çalışmada; VİP’li olgularda DM’nin olmasının mortaliteyi 2.23 kat arttırdığı bulunmuştur (OR %95 GA; 1.15–4.31 $p=0.017$). Bizim çalışmamızda ise yandaş hastalıkların (DM, HT, KOAH, SVO, KY, KRY) her iki grupta da 30 günlük mortalite üzerine etkisi bulunmadı.

Endotrakeal tüpün kafi sekresyonların mikroaspirasyonlarını önleyerek VİP sıklığını azaltmaktadır. Fakat bu kafın az şişirilmesi aspirasyonu önlememekte çok

şışırılması ise trakeal duvarda hasar oluşturmaktadır. Bu durumda kaf basıncının takibi önem kazanmaktadır (103-106). İspanya’da yapılan bir çalışmada 32 ayrı yoğun bakım ünitesi yapılan bir anketle taranmış, bu yoğun bakımlardan yalnızca %57’sinde düzenli kaf basıncı takibi yapıldığı görülmüştür (107). Yapılan çalışmalarda kaf basıncının 20-30 cmH₂O olarak takip edilmesi gerektiği gösterilmiştir (104,105,108). Bizim çalışmamızda Grup 1 kaf basıncı ortalaması 24.35±5.08 cm H₂O, Grup 2 kaf basıncı ortalaması 22.46±2.68 cm H₂O bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada hemşire bakımı ve sayısı yeterli olmadığında VİP insidansının arttığı gösterilmiştir (109). Yüksek riskli hastalarda her hastayı bir hemşire takip etmesi gerekirken düşük riskli hastalarda iki hastayı bir hemşire takip ederek enfeksiyon kontrolü ve önleme stratejilerini uygulayabilmektedir (109). Birçok çalışmada hasta başına düşen alanın küçüklüğü, tecrübeli personel açığı, iş yükü ve kaynaklar arasındaki dengesizliğin hastane enfeksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (110). Yoğun bakım ünitesinde çalışan personelin sayısı ve hasta/hemşire oranı enfeksiyon kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Hasta/hemşire oranı 1.2-1.5 ve 2 olduğunda enfeksiyon için göreceli risk oranları sırasıyla 3.95-16.6 ve 61.5 olarak bulunmuştur (111). Kendi ünitemizde mesai saatleri içinde 2 hastaya 1 hemşire, mesai saatleri dışında 3 hastaya 1 hemşire bakım vermektedir. Mesai saatleri içinde YBÜ 1’de 3 anestezi uzmanı, 1 asistan doktor; YBÜ 2’de mesai saatleri içinde 3 anestezi uzmanı, 2 asistan doktor çalışmaktadır. Mesai saatleri dışında toplam 38 YBÜ hastasına 1 anestezi uzmanı ve 3 asistan doktor çalışmaktadır. Grup 1’de 200 metrekarede 17 yatak, Grup 2’de 300 metrekarede 21 yatak, her iki yoğun bakımda da her 6 yatağa 1 lavabo bulunmaktadır. Tam ekipman ve direktör varlığında günün 24 saati, haftanın 7 günü hizmet sağlayan, hastaların %70’inden fazlasının mekanik ventilasyon gibi organ destek tedavilerinin uygulandığı oldukça aktif ve yoğun ünitemizde en önemli eksiklik Türkiye’nin genelinde de büyük bir sorun olan hemşire ve yardımcı sağlık personeli eksikliğidir. Az hemşire sayısı ve fazla iş yükünün direkt olarak morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (112). İdeal yoğun bakım ünitelerinde hasta başına bir hemşire düşmesi gerekirken bizim ünitemizde bu oran, çoğu zaman her 2 hasta için bir hemşire şeklinde olmaktadır. Personel iş yükünün fazlalığı enfekte hastaların izolasyonlarının gerçekleştirilmesinde sorunlar oluşturabilmektedir. Hastane

enfeksiyonları için sorunun en önemli kaynağını, birçok hastanenin yoğun bakım ünitelerinde sağlıklı koşulları sağlayamaması oluşturmaktadır. Bu koşullara örnek olarak, mimari yapılanmadaki yetersizlikler, izolasyon koşullarının sağlanamaması, klimatizasyon ile ilgili sorunlar, YBÜ’de hasta odalarındaki tıbbi atık ve biyolojik tehlike taşıyan malzemeler, kirlenmiş tedavi alanları ve ortak alanlar, YBÜ hasta tuvaletlerindeki fekal kalıntılar verilebilir. Diğerleri ise, duvarlardaki sızıntılar ve bunlara bağlı kirlenmiş dolaplar, kırık yer döşemeleri, yerdeki döküntüler ve kirli toz oluşturan delikler ve pencere eşiklerindeki yabancı materyallerdir (113).

Mekanik ventilasyon süresi de uzun olmakla birlikte bu sürenin uzunluğundan mı VİP geliştiği, yoksa VİP geliştiği için mi mekanik ventilasyon süresinin uzadığı tartışmalıdır. Ancak, bazı çalışmalar uzamış mekanik ventilasyon süresinin VİP gelişmesini belirleyen faktörler arasında olduğunu göstermiştir (114,115). Yılmaz ve ark. (116) tarafından yapılan çalışmada uzun süreli MV uygulanması ile VİP gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir. Çalışmamızda Grup 1’de yatış sonrası ortalama tanı alma süresinin 15.33 ± 8.96 gün (min-maks: 4-45 gün) ve MV’de kalma süresi 29.04 ± 18.00 (min-maks: 6-107); Grup 2’de yatış sonrası ortalama tanı alma süresinin 16.12 ± 11.81 gün (min-maks: 4-56 gün) ve MV’de kalma süresi 30.66 ± 16.38 (min-maks: 8-86) olduğu saptandı. Literatürde, VİP konusunda yapılmış çalışmalarda; tanı konulduğundaki MV gün sayısı oldukça geniş bir aralıktadır. Örneğin Yılmaz ve ark. (116) VİP tanısı konulduğundaki ortalama MV gününü 16.3 ± 13.8 gün olarak bildirmişken, Beye ve ark. (117) çalışmasında MV’de kalınan gün sayısını 10.8 ± 12.7 , diğer bir çalışmada VİP tanısı aldıktan sonra hastalar kısa süreli antibiyoterapi alanlar ve uzun süreli antibiyoterapi alan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmış. Tanı günü kısa süreli tedavi alan grupta ortalama MV günü 29.7 ± 51.4 , uzun süreli tedavi alan grupta 27.3 ± 56.6 gün olarak bulunmuştur (118). Bizim çalışmamızda tanı günü Grup 1’de ortalama MV günü 28.66 ± 17.95 gün; Grup 2’de ise 30.41 ± 16.55 gündü.

Rocker ve ark. (118) YBÜ’de mortaliteyi etkileyen klinik faktörler arasında YBÜ’de uzun kalış süresinin mortalite açısından anlamlı olmadığını, fakat mekanik ventilatörde kalış süresi bakımından mortalitenin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise tüm hastalarda MV’de kalış süresinin 30 günlük mortalite üzerine etkili olmadığı fakat yatış süresi artışının 30 günlük

mortalite riskini azalttığı saptandı.

El hijyeni, hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde başlıca ve en önemli faktör olup, VİP'ten korunmak için hasta ile temastan önce ve sonra ellerin dekontaminasyonunu önemle tavsiye etmektedir (119,120). Safdar ve ark. (121) yoğun bakım ortamındaki ekzojen kaynaklı patojen mikroorganizmalardan kaynaklanan VİP'in ana sebebinin özellikle sağlık çalışanlarının elleri olduğunu bildirmişlerdir. El yıkama protokollerine sıkı uyulmasıyla enfeksiyon ve kolonizasyon oranlarında belirgin derecede azalma saptandığı bir çalışmada el yıkama oranlarının %50'nin altında kaldığı belirlenmiştir (122). Cerrahi YBÜ'de yapılan bir çalışmada personelin el yıkama sıklığının %40 olduğu (123), farklı bir çalışmada temas öncesi el yıkamanın %30, temas sonrası el yıkamanın %15-45 olduğu bildirilmiştir (7). VİP'in önlenmesi için yapılan çok yönlü bir eğitim programının iki yıllık veri analizinde el yıkama uyumunun %65-68 olduğu, tekrarlayan eğitimlere rağmen uyumun değişmediği izlenmiştir (124). Rosental'in (125) Arjantin'de yaptığı eğitim çalışmasında ise el yıkama uyumu ile VİP hızı arasındaki ilişki değerlendirilmiş, el yıkama oranının %23'den 64'e çıktığı ($p<0.001$) ve VİP hızının 1000 ventilatör gününde 47'den 27'ye ($p<0.001$) gerilediği gösterilmiştir. Khatib ve ark. (126) yaptığı çalışmada ise el yıkama oranının eğitim sonrasında %46'dan %92'ye ($p<0.05$) yükseldiği tespit edilmiştir. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) yoğun bakım ünitelerinde el yıkama uyumunu %49 olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda el hijyen oranı her 2 grupta da %50'nin üzerinde bulundu (Grup 1: 75.52 ± 4.10 , Grup 2: 72.48 ± 7.37).

Yaşın YBÜ'lerde enfeksiyon için bir risk faktörü olmadığını belirten çalışmalara rağmen (127,128), 60 üzeri yaşın YBÜ enfeksiyonları için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (129,130). Güncel yayınlar; VİP olgularının büyük çoğunluğunu ileri yaştakilerin oluşturduğunu göstermekle birlikte, yaşın, VİP gelişimini arttıran bağımsız bir risk faktörü olmadığını desteklemektedir (131). Blot ve ark. (102); mekanik ventilasyon uygulanan olguları yaşlarına göre üç gruba ayırarak karşılaştırdıkları çalışmalarında, VİP prevalansı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığını göstermişlerdir. Bununla birlikte Bonten ve ark. (132) bir derlemede, 60 yaş üzerindeki olgularda VİP riskinin 5.1 kat arttığını bildirmişlerdir. Uslu ve ark. (133) yaptıkları çalışmada VİP gelişen ve

gelişmeyen hastaların yaş ortalamaları birbirlerine çok yakın bulduklarını, hastalar 70 yaş altındakiler ve üstündekiler diye iki gruba ayrıldığında dahi, iki grup arasında VİP gelişmesi bakımından anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda Grup 2’de yaş oranının 1 birim artışı mortalite riskini 1.085 kat arttırdığı saptandı. Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında mortalite hızı %30-70 arasında değişmekle birlikte, bu olguların pek çoğu altta yatan hastalıklara bağlı olarak ölmektedir (10). Kumari ve ark. (99) tarafından yapılan çalışmada VİP’li olguların mortalitesi %46 olarak tespit edilmiştir. Öcal ve ark. (134) bu oranı %41.1, de Miguel-Díez ve ark. (135) %31.9, Bhadade ve ark. (136) %36, Póvoa ve ark. (95) %40.5, Mathai ve ark. (98) %68.4 ve Song ve ark. (137) %55.1 olarak bulmuştur. Çalışmamızda 30 günlük mortalite oranı Grup 1’de %45.8, Grup 2’de %48.2 olarak saptandı.

Kontrol grubumuzun olmaması başlıca limitasyonumuzdur. Yoğun bakımlara bakan anestezi ve enfeksiyon doktorlarının her ay farklılık göstermesi, hastaların tedavilerinden kaynaklanan farklılıklar (ampirik antiyoterapinin hastalara yatış günü başlanmasındaki farklılıklar, tedavi süresi) ve yoğun bakımda çalışanların VİP eğitimlerinin sorgulanmaması diğer limitasyonlarımızdır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; VİP, YBÜ’lerde sıklıkla çok ilaca dirençli Gram negatif bakterilere bağlı gelişen, sağlık harcamalarında artışa yol açan ve yüksek mortalite ile seyreden bir hastalıktır. Bizim çalışmamızda her 2 grupta da en çok *Acinetobacter baumannii* etkeni tespit edildi, bunu *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* etkenleri takip etti. Tüm hastalarda SOFA ortalama skorundaki 1 birimlik artışın 30 günlük mortalite riskini 2.214 kat arttırdığı bulundu. Grup 2’de yaş oranının 1 birimlik artışı mortalite riskini 1.085 kat arttırdığı saptandı. SOFA ortalama skorunun tüm hastalarda ve Grup 1’de artışı yatış süresini anlamlı olarak azalttı. Tüm hastalarda ve Grup 1’de el hijyen oranının artışı MV süresini anlamlı olarak arttırdı. Tüm hastalarda yatış süresinin artması 30 günlük mortalite riskini anlamlı olarak düşürdü. Her YBÜ ve hastanenin kendi verilerini ve sonuçlarını analiz edip klinik uygulamalarında kullanması enfeksiyon kontrol ve tedavisinde büyük önem taşıdığı için çalışmamız değerlidir. Ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin ünitenin mikrobiyolojik flora ve antibiyotik direncine göre yönlendirilmesi, etken izolasyonu sonrasında ise; tedavinin antibiyotik duyarlılık sonucuna göre dar spektrumlu antibiyotik ile modifiye edilmesi hedeflenmelidir. Böylece hastaların morbidite ve mortalitesi azalarak hastanede yatış süresi kısılacaktır. Bu durum işgücü kaybı ve hasta maliyetlerini düşürerek ülke ekonomisine katkı sağlayacaktır. Literatürde her ne kadar benzer çalışmalar mevcutsa da her yoğun bakım ünitesinin kendi verilerini ve sonuçlarını analiz edip, klinik uygulamalarında kullanması enfeksiyon kontrol ve tedavisinde büyük önem taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Tobin MJ. Mechanical ventilation. *New England Journal of Medicine*. 1994; 330(15):1056-1061.
2. Nair GB and Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Medicine*. 2015;41(1):34-48.
3. Chastre J and Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165(7):867-903.
4. Şencan İ. and İnce G. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu: Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Sağlık Bakanlığı, 2016, Ankara.
5. Bonten M, Gaillard C, and Ramsay G. The pathogenesis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients, in *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. 1995;Springer:711-725.
6. Meyancı G, Öz H, and Torun M. Mekanik ventilasyon uygulaması sırasında gelişen pnömoniler. *Cerrahpaşa J Med*. 1999;30(3):214-20.
7. Yüceer S and Demir SG, Yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesi ve hemşirelik uygulamaları/Prevention of nosocomial infections in intensive care unit and nursing practices. *Dicle Tıp Dergisi*. 2009;36(3):226.
8. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(5):e61-e111.
9. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: incidence and risk factors. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2009;3(10):771-777.
10. American Thoracic Society, and Infectious Diseases Society of America.. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(4), 388.

11. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002;122(6):2115-2121.
12. Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, Leblebicioglu H, Memish ZA, Al-Mousa H, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. *American Journal of Infection Control*. 2014;42(9):942-956.
13. Horan TC, Andrus M, and Dudeck MA, CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*. 2008;36(5):309-332.
14. Ashraf M. and Ostrosky-Zeichner L. Ventilator-associated pneumonia: a review. *Hospital Practice*. 2012;40(1):93-105.
15. Vijay G, Mandal A, Sankar J, Kapil A, Lodha R, & Kabra SK. Ventilator associated pneumonia in pediatric intensive care unit: incidence, risk factors and etiological agents. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2018;85(10):861-866.
16. Srinivasan R, Asselin J, Gildengorin G, Wiener-Kronish J, & Flori H R. A prospective study of ventilator-associated pneumonia in children. *Pediatrics*. 2009;123(4):1108-1115.
17. Erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi*. 2009;10(9):1-12.
18. Koenig SM and Truwit JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clinical Microbiology Reviews*. 2006;19(4):637-657.
19. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arıkan ÖA, Özgültekin A, Yalcin AN, Koksall I, et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Journal of Hospital Infection*. 2007;65(3):251-257.

20. Kışlak S, Ventilatör İlişkili Pnömonili Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Altı Yıllık Veri, 2019. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi.
21. Kollef, MH, Prevention of ventilator-associated pneumonia, in Critical Care Infectious Diseases Textbook. 2001;Springer:707-717.
22. Morehead RS and Pinto SJ. Ventilator-associated pneumonia. Archives of Internal Medicine. 2000;160(13):1926-1936.
23. Silvestri L, van Saene HK, de la Cal MA, & Gullo A. Adult hospital and ventilator-associated pneumonia guidelines: eminence-rather than evidence-based. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2006;173(1):131-133.
24. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. European Respiratory Journal. 2002;20(6):1483-1489.
25. Rello J, Quintana E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Net A, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Chest. 1991;100(2):439-444.
26. Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. Annals of Internal Medicine. 2004;141(4):305-313.
27. Brennan T. VİP patogenezi. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004 Dec;98(6):665-72.
28. Bennett J, Dolin R, & Blaser MJ. (2014). Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier. Saunders, PA, USA.
29. Zilberberg MD, & Shorr AF. (2010). Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. Clinical infectious diseases, 51(Supplement_1), S131-S135.
30. File T, Bartlet J, and Thomer A. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. Up to Date Wolters Kluwer, tersedia di <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-community->

acquired-pneumonia-in-adults-who-require-hospitalization diakses tanggal, 2015. 28.

31. Demir E, Kara A, İnce E, İper N, Kuyucu N, Karaböcüoğlu M, ve ark. (2009) Türk Toraks Derneği Çocuklarda Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Official Journal of the Turkish Thoracic Society. 2009;10:1-16.
32. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, & Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsyproven ventilator-associated pneumonia. Chest. 1992;101(2):458-463.
33. Carraro E, Cook C, Evans D, Stawicki S, Postoev A, Olcese V, et al. Lack of added predictive value of portable chest radiography in diagnosing ventilator-associated pulmonary infection. Surgical Infections. 2014;15(6): 739-744.
34. Craven DE, and Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia: thinking outside the box. Clinical Infectious Diseases. 2010; 51(Supplement_1):S59-S66.
35. Zagli G, Cozzolino M, Terreni A, Biagioli T, Caldini AL, & Peris A. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a pilot, exploratory analysis of a new score based on procalcitonin and chest echography. Chest. 2014;146(6):1578-1585.
36. Mongodi S, Via G, Girard M, Rouquette I, Misset B, Braschi A, et al. Lung ultrasound for early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Chest. 2016;149(4):969-980.
37. Wang G, Ji X, Xu Y, & Xiang X. Lung ultrasound: a promising tool to monitor ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Critical Care. 2016;20(1):320.
38. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi, Solunum Sistemi Örnekleri, Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Yayınları No: 10, Ankara ISBN: 978-605-84108-5-5, Çağhan Ofset Matbaacılık Ltd Şti. Aralık 2015.
39. Agbaht K, Diaz E, Muñoz E, Lisboa T, Gomez F, Depuydt P O, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: a study comparing bacteremic vs. nonbacteremic

- ventilator-associated pneumonia. *Critical Care Medicine*. 2007;35(9):2064-2070.
40. Berton DC, Kalil AC, and Teixeira PJZ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(1).
 41. Waters B, and Muscedere JA. 2015 update on ventilator-associated pneumonia: new insights on its prevention, diagnosis, and treatment. *Current Infectious Disease Reports*. 2015;17(8):41.
 42. Tasbakan MS, Gurgun A, Basoglu OK, Ekren PK, Pullukcu H, & Bacakoglu F. Comparison of bronchoalveolar lavage and mini-bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pneumonia in immunocompromised patients. *Respiration*. 2011;81(3):229-235.
 43. Torres A. and El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000;117(4):198S-202S.
 44. Bobik P. and Siemiątkowski A. Ventilator-associated pneumonia and other infections. *Advances in Respiratory Medicine*. 2014;82(5):472-480.
 45. Christ-Crain M. and Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *European Respiratory Journal*. 2007;30(3):556-573.
 46. Meisner M. (2000). *Procalcitonin (Pct)*. Georg Thieme Verlag.
 47. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *British Journal of Anaesthesia*. 1999;83(4):602-607.
 48. Carrol E, Thomson A, and Hart C. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2002;20(1):1-9.
 49. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, & Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *American Review of Respiratory Disease*. 1991;143(5_pt_1):1121-1129.

50. Kollef MH, Shorr A, and Tabak Y. Clinical presentation and diagnosis of ventilator-associated pneumonia, 2011.
51. Şahintürk H, Özdemirkan A, Kılıç F, Özalp O, Arslan H, Zeyneloğlu P, ve ark. Cerrahi yoğun bakım hastalarında çoklu ilaç dirençli enfeksiyonların mortalite üzerine etkisi. *Türk Yogun Bakim Dergisi*. 2018;16(2):58-63.
52. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, & Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 1985;13(10): 818-829.
53. Klompas M. Complications of mechanical ventilation—the CDC’s new surveillance paradigm. *N Engl J Med*. 2013;368(16):1472-1475.
54. Magill SS, Klompas M, Balk R, Burns SM, Deutschman CS, Diekema D, et al. Executive summary: Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013;10(6):S220-S223.
55. Boyer AF, Schoenberg N, Babcock H, McMullen KM, Micek ST, & Kollef MH. A prospective evaluation of ventilator-associated conditions and infection-related ventilator-associated conditions. *Chest*. 2015;147(1): 68-81.
56. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2014;35(S2):S133-S154.
57. Rutala W, and Weber D. the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), Centers for Disease Control and Prevention. *Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities*, 2008, 2002.
58. Guillaumet CV, Vazquez R, Noe J, Micek ST, & Kollef MH. A cohort study of bacteremic pneumonia: The importance of antibiotic resistance and appropriate initial therapy?. *Medicine*. 2016;95(35).
59. Ewan V, Hellyer T, Newton J, & Simpson J. New horizons in hospital acquired pneumonia in older people. *Age and Ageing*. 2017;46(3):352-358.

60. Grossman RF. and Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia: executive summary. *Chest*. 2000; 117(4):177S-181S.
61. Chu H, Zhao L, Wang M, Liu Y, Gui T, & Zhang J. Sulbactam-based therapy for *Acinetobacter baumannii* infection: a systematic review and meta-analysis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(4):389-394.
62. Ko WC, Lee HC, Chiang SR, Yan JJ, Wu JJ, Lu CL, et al. In vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;53(2):393-395.
63. Lee YT, Tsao SM, and Hsueh PR. Clinical outcomes of tigecycline alone or in combination with other antimicrobial agents for the treatment of patients with healthcare-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2013;32(9):1211-1220.
64. Tasbakan MS, Pullukcu H, Sipahf OR, Tasbakan MI, Aydemir S, & Bacakoglu F. Is tigecycline a good choice in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia?. *Journal of Chemotherapy*. 2011;23(6):345-349.
65. Taşbakan MS, Pullukcu H, Ekren PK, Oz AT, Midilli M, Aydemir S, et al. Colistin use in ventilator-associated pneumonia due to panresistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Mikrobiyoloji Bulteni*. 2009;43(1):61-70.
66. Kolaylı F, Semiz C, and Vahaboğlu H. In-vitro activity of oxymino-cephalosporins with and without sulbactam against Class A Extended-spectrum β -lactamase producing *E. coli*. *Journal of Microbiology & Infectious Diseases*. 2011;1(3).
67. Karaiskos, I. and H. Giamarellou, Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2014. 15(10): p. 1351-1370.

68. Fernandes P. and Martens E. Antibiotics in late clinical development. *Biochemical Pharmacology*. 2017;133:152-163.
69. Oliva A, Gizzi F, Mascellino MT, Cipolla A, D'Abramo A, D'Agostino C, et al. Bactericidal and synergistic activity of double-carbapenem regimen for infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(2): 147-153.
70. Oliva A, Scorzoloni L, Castaldi D, Gizzi F, De Angelis M, Storto M, et al. Double-carbapenem regimen, alone or in combination with colistin, in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp). *Journal of Infection*. 2017;74(1):103-106.
71. Cprek JB, and Gallagher JC. Ertapenem-containing double-carbapenem therapy for treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016;60(1):669-673.
72. Antonelli A, Giani T, Coppi M, Di Pilato V, Arena F, Colavecchio OL, et al. *Staphylococcus aureus* from hospital-acquired pneumonia from an Italian nationwide survey: activity of ceftobiprole and other anti-staphylococcal agents, and molecular epidemiology of methicillin-resistant isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(12):3453-3461.
73. Dalhoff, K. and S. Ewig, Adult patients with nosocomial pneumonia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013;110(38):634.
74. Guimarães T, and Costa SF. New Interventions Targeting Healthcare-Associated Infections. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. 2018;10(1):78-89.
75. Luna CM, Sarquis S, Niederman MS, Sosa FA, Otaola M, Bailleau N, et al. Is a strategy based on routine endotracheal cultures the best way to prescribe antibiotics in ventilator-associated pneumonia?. *Chest*. 2013;144(1): 63-71.
76. Shaw MJ. Ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2005;11(3):236-241.
77. Safdar N, Handelsman J, and Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2004;4(8):519-527.

78. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;157(2):531-539.
79. Streit JM, Jones RN, Sader HS, & Fritsche TR. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2004;24(2):111-118.
80. Garcia-Rodriguez J, MYSTIC Programme Study Group. Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European intensive care units: data from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) programme. *J Chemother*. 2002;14(1):25-32.
81. Gursel G, Aydogdu M, Ozyilmaz E, & Ozis T N. Risk factors for treatment failure in patients with ventilator-associated pneumonia receiving appropriate antibiotic therapy. *Journal of Critical Care*. 2008;23(1):34-40.
82. Jain R, and Danziger LH. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(9):1449-1459.
83. Larson EL. Persistent carriage of gram-negative bacteria on hands. *American Journal of Infection Control*. 1981;9(4):112-119.
84. Yang G and Wang G. Value of the clinical pulmonary infection score for the prognosis of ventilator-associated pneumonia. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi*= *Zhonghua jiehe he huxi zazhi*= *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2006;29(11):751-754.
85. Engin A. Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı ve biyobelirteçler. In: XVI Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (Klimik 2013) 13-17 Mart 2013 Antalya [Internet]. Available from: <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2013/03/AynurEngin.pdf> (Erişim Tarihi:22.08.2020)].
86. Tanrıverdi H, Tor MM, Kart L, Altın R, Atalay F, & Sümbüloğlu V. Prognostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in

- critically ill patients who developed ventilator-associated pneumonia. *Annals of Thoracic Medicine*. 2015;10(2):137.
87. Li B, Zhao X, and Li S. Serum procalcitonin level and mortality risk in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2015;37(5):1967-1972.
 88. Liu D, Su LX, Guan W, Xiao K, and Xie LX. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and metaanalysis. *Respirology*. 2016;21(2):280-288.
 89. Öztürk R, B H, Fidancı V, Cesur S, Özcan A, Tülek N, ve ark. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Ventilatörle İlişkili Pnömonili Hastalarda Serum C-Reaktif Protein , Prokalsitonin , Solubl Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü (SUPAR) Ve Neopterin Düzeylerinin Tanısal Ve Prognostik Değeri.
 90. Kiaei BA, Ghiasi F, and Moradi D. Precalcitonin and C-reactive protein as markers in response to antibiotic treatment in ventilator-associated pneumonia in intensive care unit-hospitalized patients. *Advanced Biomedical Research*. 2015;4.
 91. Chen C, Yan M, Hu C, Lv X, Zhang H, and Chen S. Diagnostic efficacy of serum procalcitonin, C-reactive protein concentration and clinical pulmonary infection score in Ventilator-Associated Pneumonia. *Medecine/Sciences*. 2018;34:26-32.
 92. Salehifar E, Arjmand ST, Aliyali M, Abedi S, Sharifpour A, Alipour A, et al. Role of C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha in differentiating between ventilator-associated pneumonia and systemic inflammatory response syndrome without infectious etiology. *Tanaffos*. 2016;15(4):205.
 93. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Critical Care*. 2006;10(5):R125.
 94. Liao XL , Jin XD, Kang Y, Deng YY, Zhang ZW, Zhou Y, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue= Chinese critical care medicine= Zhongguo Weizhongbing Jijiuyixue*. 2010;22(3):142-145.

95. Póvoa P, Martin-Loeches I, Ramirez P, Bos LD, Esperatti M, Silvestre J, et al. Biomarkers kinetics in the assessment of ventilator-associated pneumonia response to antibiotics-results from the BioVAP study. *Journal of Critical Care*. 2017;41:91-97.
96. Palabıyık O, Öğütlü A, and Toptaş Y. Yoğun Bakım Ünitesinde Ventilatör İlişkili Pnömoni ve Etken Mikroorganizmalar: İki Yıllık Retrospektif Analiz. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care/Türk Yogun Bakim Dernegi Dergisi*. 2016;14(3).
97. Kundakcı A, Özkalaycı Ö, and Arslan H. Bir Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde Nozokomiyal Enfeksiyonların Risk Faktörleri. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care/Türk Yogun Bakim Dernegi Dergisi*. 2014;12(1).
98. Mathai AS, Phillips A, Kaur P, and Isaac R. Incidence and attributable costs of ventilator-associated pneumonia (VAP) in a tertiary-level intensive care unit (ICU) in northern India. *Journal of Infection and Public Health*. 2015;8(2): 127-135.
99. Kumari M, Rastogi N, Malhotra R, and Mathur P. Clinico-microbiological profile of healthcare associated pneumonia in critically ill patients at level-I trauma centre of India. *Journal of Laboratory Physicians*. 2018;10(4):406.
100. Mirsaeidi M, Peyrani P, Ramirez JA, and Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators. Predicting mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: The APACHE II score versus the new IBMP-10 score. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(1):72-77.
101. Şengül A, Şengül E, Argun Barış S, and Hayırhoğlu N. Ventilatörle İlişkili Çok İlacı Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Pnömonisinde Mortalite İle İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Kocaeli Tıp Dergisi*. 2013;2(1):1-6.
102. Blot S, Koulenti D, Dimopoulos G, Martin C, Komnos A, Krueger WA, et al. Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 2014;42(3):601-609.

103. Endotracheal tube cuff pressure in three hospitals, and the volume required to produce an appropriate cuff pressure. 2020 [cited 2020 01.10.2020].
104. Erolçay H, Yüceyar L, and Aykaç B. Kardiyopulmoner—by-pass ‘ın “Trakeal tüp balon basıncına etkisi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi. 33(1).
105. Power K. Foam cuffed tracheal tubes: clinical and laboratory assessment. British journal of anaesthesia. 1990;65(3):433-437.
106. Ventilatör İlişkili Pnömoni Risk Faktörleri ve Korunma. Available from: http://www.toraks.org.tr/mse2-pptpdf/9_feza_bacakoglu_word.pdf. (Erişim Tarihi:10.08.2020)].
107. Sierra R, Benítez E, León C, and Rello J. Prevention and diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a survey on current practices in Southern Spanish ICUs. Chest. 2005;128(3):1667-1673.
108. Endotracheal Tube Cuff Pressure Threshold for Prevention of Nosocomial Pneumonia. [www.jarcet.com\[homepage on the Internet\].](http://www.jarcet.com/articles/Vol3Iss3/Chendrasekhar.htm) <http://www.jarcet.com/articles/Vol3Iss3/Chendrasekhar.htm>. (Erişim Tarihi:11.08.2020)].
109. Craven DE. Preventing ventilator-associated pneumonia in adults: sowing seeds of change. Chest. 2006;130(1):251-260.
110. Grisaru-Soen G, Paret G, Yahav D, Boyko V, & Lerner-Geva L. Nosocomial infections in pediatric cardiovascular surgery patients: a 4-year survey. Pediatric Critical Care Medicine. 2009;10(2):202-206.
111. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoine MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. Jama. 1995;274(8):639-644.
112. Tarnow-Mordi WO, Hau C, Warden A, and Shearer AJ. Hospital mortality in relation to staff workload: a 4-year study in an adult intensive-care unit. The Lancet. 2000;356(9225):185-189.
113. Kahveci F. Yoğun Bakım Biriminde Enfeksiyon Kontrolü Esasları:. Uluslararası Standartlar Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi. 2017;p. 5(Özel Sayı): 30-1.

114. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jiménez P, González J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *American Review of Respiratory Disease*. 2012
115. George DL, Falk PS, Wunderink RG, Leeper Jr KV, Meduri GU, Steere EL, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;158(6):1839-1847.
116. Yılmaz G, Çaylan R, Ulusoy H, Aydın K, Erciyes N, and Köksal İ. Yoğun bakım ünitesinde izlenen ventilatörle ilişkili pnömonilerin değerlendirilmesi. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2004;4(2):131-137.
117. Beye F, Vigneron C, Dargent A, Prin S, Andreu P, Large A, et al. Adhering to the procalcitonin algorithm allows antibiotic therapy to be shortened in patients with ventilator-associated pneumonia. *Journal of Critical Care*. 2019; 53:125-131.
118. Atalar S. Yoğun Bakım Ünitesinde Ventilatör İlişkili Pnömonili Hastalarda Bireyselleştirilmiş Antibiyotik Tedavisi, 2019. Karadeniz Teknik Üniversitesi.
119. Rocker G, Cook D, Sjökvist P, Weaver B, Finfer S, McDonald E, et al. Clinician predictions of intensive care unit mortality. *Critical Care Medicine*. 2004;32(5):1149-1154.
120. Garner JS, Hierholzer WJ, McCormick RD, Adams AB, Craven DE, Fleming DW, and et al. Guideline for isolation precautions in hospitals. Part I. Evolution of isolation practices. *American Journal of Infection Control*. 1996;24(1), 24-31.
121. Boyce JM and Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *American Journal of Infection Control*. 2002;30(8):S1-S46.
122. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, and Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Critical Care Medicine*. 2005;33(10):2184-2193.

123. Bonten MJ. Infection in the intensive care unit: prevention strategies. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2002;15(4):401-405.
124. Yorgancı K, Elker D, and Kaynaroglu V. Bir cerrahi yoğun bakım ünitesinde sağlık personelinin el yıkama alışkanlıkları. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2002; 2(1):58-63.
125. Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, Le Corre B, Lolom I, Régnier B, et al. A multifaceted program to prevent ventilator-associated pneumonia: impact on compliance with preventive measures. *Critical Care Medicine*. 2010;38(3):789-796.
126. Rosenthal VD, Guzman S, and Safdar N. Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *American Journal of Infection Control*. 2005;33(7):392-397.
127. Khatib M, Jamaledine G, Abdallah A, & Ibrahim Y. Hand washing and use of gloves while managing patients receiving mechanical ventilation in the ICU. *Chest*. 1999;116(1):172-175.
128. Appelgren P, Hellstrom I, Weitzberg E, Soderlund V, Bindsløv L, Ransjö U. Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long-term prospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:710-9.
129. Stephan F, Cheffi A, Bonnet F. Nosocomial infections and outcome of critically ill elderly patients after surgery. *Anesthesiology* 2001;94:407-14.
130. Legras A, Malvy D, Quinioux AI, Villers D, Bouachour G, Robert R, et al. Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care unite. *Intensive Care Med* 1998;24:1040-6.
131. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, Kollisch NR, Barry MA, Heeren TC, et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med*. 1988;148:1161-8.
132. Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, Singh A, Malik S, Khanna A. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med*. 2011;15(2):96-101.

133. Bonten MJM, Kollef MH, Hall JB. Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia: From Epidemiology to Patient Management. *Health Care Epidemiol.* 2004;38(8):890-8.
134. Uslu M, Öztürk DB, Kuşçu K, Aslan V, Gürbüz Y, Tütüncü EE ve ark. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ventilatörle ilişkili pnömoni gelişmesine etki eden risk faktörleri. *Klimik Dergisi.* 2010;23(3):83-8.
135. Öcal N, Öcal R, Özer S, Taskin G, Dogan D, Yamanel HL. Ventilatör ilişkili Pnömonide Değiştirilemeyen Risk Faktörleri ve Radyolojik Skorlamanın Prognostik Değeri/Prognostic Value of Unchangeable Risk Factors for and the Radiologic Scoring System in Ventilator-Associated Pneumonia. *Dahili ve Cerrahi Bilimler Yogun Bakim Dergisi.* 2016;7(2):44.
136. de Miguel-Díez J, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez Trujillo I, Méndez-Bailón M, Miguel-Yanes JM, et al. Decreasing incidence and mortality among hospitalized patients suffering a ventilator-associated pneumonia: Analysis of the Spanish national hospital discharge database from 2010 to 2014. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jul;96(30):e7625.
137. Bhadade R, Harde M, deSouza R, More A, Bharmal R. Emerging trends of nosocomial pneumonia in intensive care unit of a tertiary care public teaching hospital in Western India. *Ann Afr Med.* 2017 Jul-Sep;16(3):107-113.
138. Song X, Chen Y, Li X. Differences in incidence and outcome of ventilator associated pneumonia in surgical and medical ICUs in a tertiary hospital in China. *Clin Respir J.* 2014 Jul;8(3):262-8.