



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 PNÖMONİSİ İLE YOĞUN BAKIMDA İNVAZİV MEKANİK
VENTİLATÖR TEDAVİSİ VERİLEN HASTALARDA VENTİLASYON
İLİŞKİLİ SORUNLARIN SÜRVEYANSINDA VENTİLATÖR İLİŞKİLİ
OLAY (VİO) VE VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ (VİP)
TANIMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Damla KARADENİZ GÜVEN

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.

ANKARA 2022



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**COVID-19 PNÖMONİSİ İLE YOĞUN BAKIMDA İNVAZİV MEKANİK
VENTİLATÖR TEDAVİSİ VERİLEN HASTALARDA VENTİLASYON
İLİŞKİLİ SORUNLARIN SÜRVEYANSINDA VENTİLATÖR İLİŞKİLİ
OLAY (VİO) VE VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ (VİP)
TANIMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Damla KARADENİZ GÜVEN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Uğur Demir**

ANKARA 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, bilimsel araştırma yapmayı sevdiren tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Uğur DEMİR’e, pandemi koşullarında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, tezimin oluşmasında büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Gökhan METAN’a, tez çalışması boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum, tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Arzu Topeli İSKİT, Doç. Dr. Gamze DURHAN, Öğr. Gör. Dr. Gülçin Telli DİZMAN’a ve Enfeksiyon Kontrol Biriminin değerli hemşirelerine, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ziya Toros SELÇUK başta olmak üzere birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden faydalandığım, desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Lütü Çöplü, Prof. Dr. Ali Fuat Kalyoncu, Prof. Dr. Gül Karakaya, Prof. Dr. Deniz Köksal, Doç. Dr. Sevinç Sarıncı Ulaşlı, Doç. Dr. Ebru Damadoğlu, Doç. Dr. Elif Babaoğlu, Dr. Öğr. Gör. Oğuz Karcıoğlu’na, bölümümüz araştırma görevlileri ve personeline, son olarak en önemlisi her zaman yanımda olan eşim Alper Tuna Güven’e ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla,

Dr. Damla Karadeniz Güven

Ankara

2022

ÖZET

Karadeniz Güven D., COVID-19 pnömonisi ile yoğun bakımda invaziv mekanik ventilatör tedavisi verilen hastalarda ventilasyon ilişkili sorunların sürveyansında ventilatör ilişkili olay (VİO) ve ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) tanımlarının karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Akut respiratuar distress sendromu eşlik eden kritik COVID-19 tanılı hastalarda uzamış invaziv mekanik ventilasyon uygulamaları nedeniyle ventilatör ilişkili pnömoni sık görülmektedir. VİP; tedavi başarısını önemli ölçüde etkileyen bir komplikasyondur. VİP için geçerli ve üzerinde uzlaşmış bir tanı yöntemi yoktur, sıklıkla kullanılan VİP tanı kriterlerinin sensistivite ve spesifiteleri düşüktür. Yoğun bakımlarda VİP oranlarını saptamak ve VİP önleme stratejileri oluşturmak için çeşitli sürveyans kriterleri ve algoritmaları geliştirilmiştir. Bu çalışmanın amacı COVID-19 pnömonili İMV tedavisi alan hastalarda gelişen mekanik ventilatör ilişkili komplikasyonların belirlenmesinde geleneksel ve yeni sürveyans tanımlarının etkinliğini karşılaştırmak, VİP ve VİO gelişen hastaların klinik özelliklerini belirleyerek VİP ve VİO'nun mortalite ve diğer klinik sonuçlarla ilişkisini araştırmaktır. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı Dahili COVID-19 Yoğun Bakım ünitesinde kırk sekiz satten uzun invaziv mekanik ventilatör tedavisi alan 77 hastanın verileri bir yıllık çalışma süresince aktif VİP ve VİO sürveyansı yapılarak değerlendirildi. Hastaların 33'ünde (%42.8) geleneksel PNEU/VAP kriterlerine göre VİP saptandı. VİP insidansı 1000 ventilatör gününde 13.55 olarak bulundu. VİP gelişen hastaların İMV'de kalış süreleri ortanca 22 (10-48) gün olarak bulundu, VİP gelişmeyen hastalarda bu süre ortanca 12 (3-77) gün olarak daha kısa olduğu görüldü ($p < 0.001$). Hastaların 15'inde (%19.5) Ventilatör ilişkili olay (VİO) gelişti. VİO insidansı 1000 ventilatör gününde 6.16 olarak bulundu. VİO gelişen hastaların hastanede ve İMV'de kalış süreleri gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha uzun bulundu. VİP gelişen 33 hastanın 11'inde (%33) aynı zamanda VİO tanısı da saptandı. Araştırmamızda bulgular COVID-19 hastalarında VİO tanımının VİP ile güçlü bir ilişkisi olmadığını göstermiştir. COVID-19 pnömonili kritik hastalarda ventilatör ilişkili sekonder bakteriyel enfeksiyonları VİP daha yüksek oranda ve daha erken tanımaktadır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, sürveyans, ventilatör ilişkili olay, pnömoni

ABSTRACT

Karadeniz Güven D., Comparison of Ventilator related events (VAE) and Ventilator associated pneumonia(VAP) definitions in the surveillance of ventilation-related problems in critically ill COVID-19 patients in intensive care unit. Hacettepe University School of Medicine Department of Chest Diseases Specialty Thesis, Ankara, 2022. VAP is very common in critically ill COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome due to prolonged invasive mechanical ventilation. The complication of VAP; significantly affects the success of treatment. There is currently no valid definition for VAP and most widely used VAP criteria and definitions are neither sensitive nor specific. Various surveillance criteria and algorithms have been developed to determine VAP rates and to establish VAP prevention strategies. The aim of this study is to compare the effectiveness of traditional and new surveillance definitions in the determination of mechanical ventilator related complications in patients receiving IMV therapy with COVID-19 pneumonia and to determine clinical characteristics of the patients with VAP and VAE. In addition, to investigate the relationship between VAP and VAE with mortality and other clinical outcomes. In this study, 77 patients who received IMV therapy longer than forty-eight hours in Hacettepe University Department of Internal Medicine, COVID-19 ICU were evaluated with VAP and VAE active surveillance during one year study period. VAP was detected in 33 (42.8%) patients according to traditional PNEU/VAP criteria. The incidence of VAP was found 13.55 per 1000 ventilator days. The median length of IMV stay was found 22 (10-48) days in patients who developed VAP. This period was shorter, median 12 (3-77) days in patients who did not develop VAP ($p<0.001$). During the follow up VAE developed in 15 (% 19.5) patients. The incidence of VAE was found 6.16 per 1000 ventilator days. VIO was also diagnosed in 11 (33%) of 33 patients who developed VAP. In our study, the findings showed that the definition of VIO in COVID-19 patients did not have a strong relationship with VAP. VAP recognizes ventilator-associated secondary bacterial infections at a higher rate and earlier in critically ill patients with COVID-19 pneumonia.

Key words: COVID 19, surveillance, ventilator associated event, pneumonia

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Koronavirüs hastalığı (COVID-19) Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.1.1 Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Patogenezi.....	3
2.1.2 Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) Varyantlar	3
2.1.3 Virüsün Bulaş Yolu, Viral Yayılma ve Bulaşıcılık Dönemi	4
2.1.4 Virüse Karşı Bağışıklık Mekanizmaları	5
2.2 Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Tanısı	6
2.2.1 Klinik Şüphe	6
2.2.2 Tanı Testleri.....	6
2.3 Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Klinik Bulguları.....	7
2.3.1 İnkubasyon periyodu	7
2.3.2 Başlangıç Semptomları	7
2.3.3 Laboratuvar Bulguları.....	8
2.3.4 Görüntüleme Bulguları	8
2.3.4.1 Akciğer Grafisi.....	8
2.3.4.2 Bilgisayarlı Akciğer Tomografisi (BT).....	9

2.3.5 COVID-19 Pnömonisinin Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Ağırlığının Derecelendirilmesi.....	9
2.4 COVID-19 ve Kritik Hastalık	10
2.4.1 Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler.....	10
2.4.2 COVID-19’da İnvaziv Mekanik Ventilasyon.....	11
2.4.3 Trakeostomi	12
2.4.4 COVID-19 Kaynaklı Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS)	12
2.5 COVID-19 tanılı Kritik Hastalarda Gelişen Komplikasyonlar	13
2.5.1 COVID-19 İlişkili Sepsis ve Septik Şok	13
2.5.1.1.Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (SOFA) Skoru	13
2.5.1.2 Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II (APACHE-II skoru).....	14
2.6 COVID-19 ve Sekonder Enfeksiyonlar.....	16
2.7 Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Tanımı ve Epidemiyolojisi	17
2.7.1 Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Patogenezi.....	17
2.7.2 Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Etkenler.....	18
2.7.3 Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Klinik Tanısı	19
2.7.4 Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Klinik Şüphe	19
2.7.5 Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Radyolojik Görünüm	20
2.7.6 VİP mikrobiyolojik tanı	21
2.7.6.1 İnvaziv Solunum Yolu Örneklemesi.....	21
2.7.6.2 Non İnvaziv Solunum Yolu Örneklemesi	22
2.7.7 Mikroskopik Analiz	22
2.7.7.1 Kantitatif Kültür	23
2.7.7.2 Yarı-Kantitatif Kültür	23
2.8 Erişkinlerde VİP Önlenmesi.....	24
2.9 Hastane ilişkili Enfeksiyonların Önleme ve Kontrolü, Sürveyans Tanımları ..	26
2.10 VİP ve VİO Sürveyansı Arasındaki Farklar	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	31

3.1 Hasta Özellikleri.....	31
3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	31
3.1.2 Çalışmadan Dışlama Kriterleri	31
3.3 Verilerin Toplanması.....	32
3.3.1 Mekanik Ventilatör Verileri.....	33
3.3.2 Klinik Veriler	33
3.3.3 Laboratuvar Verileri	34
3.3.4 Görüntüleme Verileri.....	34
3.3.5 Mikrobiyolojik Veriler.....	35
3.4 Hastalarda VİP ve VİO Epizodu Değerlendirmesi.....	35
3.4.1 Pnömoni/Ventilatör İlişkili Pnömoni (PNEU/VAP) Sürveyans Kriterleri	35
3.4.2 Ventilatör İlişkili Olay (VİO) Sürveyans Algoritması Kriterleri.....	36
3.5 Ventilatör İlişkili Olay (VİO) Tanımları	37
3.5.1 Ventilatör	37
3.5.2 Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı (PEEP).....	37
3.5.3 İnspire Edilen Havadaki Oksijen Fraksiyonu (FiO ₂)	38
3.5.4 Ventilatörde Bazal Stabilite ya da İyileşme Dönemi.....	38
3.5.5 Özel Durumlar	39
3.5.6 Olay Günü.....	39
3.5.7 Pencere Dönemi.....	39
3.5.8 Mekanik Ventilasyon Epizodu.....	40
3.5.9 Yeni Antimikrobiyal Ajan	40
3.5.10 Geçerli Antimikrobiyal Gün (GAG).....	40
3.5.11 Pürülan Solunum Sekresyonu.....	40
3.5.12 Atıf Yeri.....	41
3.6 Enfeksiyöz Ventilator İlişkili Komplikasyon (EVİK).....	41
3.7 Olası Ventilatör İlişkili Pnömoni (OVİP).....	42

3.8 VİO Sürveyansında Kullanılan Epidemiyolojik Ölçütler	43
3.9 İstatistik Analiz.....	44
4.BULGULAR.....	45
4.1 Hastaların Demografik ve Klinik Verileri.....	45
4.2 Hastaların Yoğun Bakım Verileri.....	46
4.3 Yoğun Bakımda Gelişen Komplikasyonlar ve Mortalite	47
4.4 Geleneksel VIP Sürveyansı Verileri.....	48
4.5 VIP Gelişen Hastaların Mikrobiyolojik Verileri	53
4.6 Ventilatör İlişkili Olay (VİO) Sürveyansı Verileri.....	55
4.7 VİO Olay Günü Verileri.....	59
4.8 VİO Periyodu Mikrobiyolojik Verileri.....	60
4.9 VIP ve VİO Arasındaki Uyum Analizleri	61
5.TARTIŞMA	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	74
7. KAYNAKLAR	75
8.EKLER.....	88
EK-1 VERİ TOPLAMA FORMU	88
EK-1 DEVAMI VERİ TOPLAMA FORMU.....	89
EK-2 SAĞLIK BAKANLIĞI ONAYI.....	90
EK-3 ETİK KURUL ONAYI.....	91
EK-4 ETİK KURUL REVİZYON	92

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A-a	: Alveoloarteriel
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
AC	: <i>Assist Control</i>
ACE-2	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
APACHE-II	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II
APRV	: <i>Airway Pressure Release Ventilation</i>
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
BAL	: Bronkoalveoler Lavaj
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Akciğer Tomografisi
°C	: Santigrat derece
CCI	: <i>Charlson Comorbidity Index</i>
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CFU	: <i>Colony forming unit</i>
CM-H2O	: Santimetre Su
CMV	: Sitomegalovirüs
COVID-19	: Koronavirüs hastalığı 19
CPIS	: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru
ÇİD	: Çoklu İlaç Direnci
DK	: Dakika
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECMO	: Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu
EIA	: <i>Enzimimmunoassay</i>

ESICM	: Avrupa Yoğun Bakım Derneği
EVİK	: Enfeksiyona Bağlı Ventilatör İlişkili Komplikasyon
FiO2	: İnspire Edilen Havanın Oksijen Yüzdesi
GKS	: Glaskow Koma Skoru
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HSV	: Herpes Simplex virüs
IFA	: <i>Immunofluorescence assay</i>
Ig G	: İmmunglobulin G
IL-6	: İnterlökin 6
İMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
KDIGO	: <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KG	: Kilogram
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LT	: Litre
Mİ	: Miyokard infarktüsü
MİK	: Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu
MİN-MAX	: Minimum-maksimum
ML	: Mililitre
MMHG	: Milimetre Civa
MPZ	: Metilprednizolon
MRSA	: Metilisin Dirençli Staphylococcus Aureus
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NHSN	: Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı, <i>National Healthcare Safety Network</i>
NİMV	: Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon
OVİP	: Olası Ventilatör İlişkili Pnömoni
PaO2	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

PBS	: Korunmuş Fırça Yöntemi
PEEP	: Ekspirasyon Sonu Pozitif Basınc
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
PNEU/VAP	: Pnömoni/Ventilatör ilişkili pnömoni
RIA	: <i>Radyoimmunoassay</i>
RNA	: Ribonükleik asit
RT-PCR	: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV-2	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2
SCCM	: Kritik Bakım Derneği, <i>Society of Critical Care Medicine</i>
SOFA	: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru
SpO2	: Oksijen Saturasyonu
SS	: Standart Sapma
TMPRSS2	: Transmembran Serin Proteaz 2
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktör alfa
VID	: Ventilatör İlişkili Durum
VIO	: Ventilatör İlişkili Olay
VIP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
VQAS	: <i>Virginia Quality Assurance Screening</i>
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 3.1 Çalışmanın Akış Diagramı	32
Şekil 3.2 Ventilatör İlişkili Olay Tanım Hiyerarşisi.....	41
Şekil 4.1 VİP Saptanan Hastalarda Komorbiditelerin Görülme Sıklığı	49
Şekil 4.2 VİP Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda İMV’de Kalış Süresi	52
Şekil 4.3 VİP Sürveyans Kriterlerinin Dağılımı Analizi	53
Şekil 4.4 VİP Saptanan Hastalarda Endotrakeal Aspirat Kültüründe Patojenlerin Üreme Sıklığı.....	54
Şekil 4.5 VİO Alt Kategorilerine Göre Hasta Sayıları	56
Şekil 4.6 Ventilatör İlişkili Olay (VİO) Varlığı ile Hastanede Kalış Süresi Arasındaki İlişki	56
Şekil 4.7 VİO gelişen ve gelişmeyen hastalarda İnvaziv Mekanik Ventilatör (İMV)’de kalış süresi.....	57
Şekil 4.8. VİO Periyodunda Endotrakeal Aspirat Kültüründe Üreyen Patojen Mikroorganizmalar	60

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1 COVID-19’da Semptomlar ve Görülme Sıklıkları.....	8
Tablo 2.2 COVID-19’da BT Görüntüleme Bulguları ve Sıklıkları	9
Tablo 2.3 <i>Virginia Quality Assurance Screening (VQAS)</i> skorlama sistemi	10
Tablo 2.4 Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA) Bileşenleri ve Puanlama.....	14
Tablo 2.5 Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II (APACHE-II skoru) Bileşenleri ve Puanlama.....	15
Tablo 2.6 Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS) Bileşenleri	20
Tablo 3.1 Klinik Sağlık Hizmeti İlişkili Pnömoni Tanı Kriterleri (PNÖM 1 kriterleri)	36
Tablo 4.1 Demografik ve Medikal Bilgilerin Analizi.....	46
Tablo 4.2 Hastaların Yoğun Bakım Verilerinin Analizi	47
Tablo 4.3 Yoğun Bakımda Gelişen Komplikasyonlarının ve Mortalite Verilerinin Analizi.....	48
Tablo 4.4 VİP Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Analizi	50
Tablo 4.5 VİP Günü Verileri.....	52
Tablo 4.6 VİO Gelişen Hastaların Demografik ve Klinik Verilerinin Analizi	57
Tablo 4.7 VİO gelişen hastaların Yoğun Bakım Verilerinin Analizi	58
Tablo 4.8 VİO Olay Günü Verileri	59
Tablo 4.9 VİO’nun VİP tanısı koymada duyarlılığı ve özgüllüğü analizi	61
Tablo 4.10 VİP ve VİO hastalarının verilerinin karşılaştırılması analizi.....	62
Tablo 4.11 VİP ve VİO Ortak Saptanan Hastaların Özellikleri.....	63

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnvaziv mekanik ventilasyon (İMV) solunum yetmezliği olan hastaların tedavisinde en önemli ve hayat kurtarıcı girişimdir. Koronavirüs hastalığı (COVID-19) nedeniyle yoğun bakımda izlenen ağır pnömoni ve akut respiratuar distress sendromu (ARDS) eşlik eden hastalarda yüksek oranda İMV tedavisi uygulanmaktadır. İMV tedavisi sonucu gelişen komplikasyonlar tedavi başarısını belirgin olarak etkilemektedir. (1) Ventilator ilişkili pnömoni (VİP) hastane ilişkili bir enfeksiyondur ve uzamış mekanik ventilator ihtiyacı, kötü prognoz ve mortalitede artışa neden olan en ciddi komplikasyonlarından biridir. (2) Kritik COVID-19 pnömonili hastalarda uzamış mekanik ventilasyon, derin sedasyon uygulamaları, kas blokerlerinin uzun süreler kullanılması ve hastalığa bağlı immunsupresyon nedeniyle eşlik eden VİP sık görülmektedir. (3) VİP sürveyansı önemli bir enfeksiyon kontrol uygulamasıdır ve temel amacı bu verileri kullanarak gerekli geri bildirimlerde bulunup bu enfeksiyonların önlenmesidir. VİP insidansını azaltmaya yönelik uygulamalarının etkinliği de sürveyans ile devamlı veri akışı sağlanarak değerlendirilebilmektedir. Burada temel nokta VİP insidansını doğru tespit etmek ve sonrasında buna yönelik koruyucu önlemleri uygulamaya geçirmektir. Ancak literatüre bakıldığında VİP tanı kriterleri tartışmalıdır ve üzerinde uzlaşılmış altın standart bir VİP tanımı yoktur. VİP sürveyansının amacı klinik tanı koymak olmasa da; sürveyans tanım kriterlerine bakıldığında bu kriterler klinik VİP tanı kriterleri baz alınarak oluşturulduğundan etkin sürveyans için de referans bir yöntem yoktur. VİP sürveyansında; 2013 yılına kadar geleneksel VİP sürveyans kriterleri kullanılmakta iken bu tarihten itibaren yeni VİO tanı algoritması kriterleri kullanıldığı görülmektedir. Aralarındaki en temel farklardan biri VİP sürveyansı radyolojik bulguları temel alırken VİO algoritmasında radyolojik kriterin yer almayışıdır. (4) VİO algoritmasıyla sürveyansın kapsamı sadece pnömoni ile sınırlanmak yerine mekanik ventilatördeki hastalarda gelişen solunumsal kötüleşmelerin bütünü ele alınarak pulmoner ödem, ARDS, atelektazi, pulmoner tromboembolik olay vb çeşitli komplikasyonları da kapsamaktadır. Literatüre bakıldığında COVID-19 pnömonisine eşlik eden VİP ve VİO insidansı, klinik görünümü ve sonuçları ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır ve bildiğimiz kadarıyla bu hastalarda geleneksel VİP sürveyansı ile yeni VİO algoritmasının verilerinin

karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu araştırmada kritik COVID-19 pnömonisi tanılı hastalarda süveyans tanımı olarak VİP ve VİO'yu karşılaştırmak amaçlanmıştır. Karşılaştırmalarda hem VİP hem VİO tanısı alan hastalar ile diğer VİP hastalarının klinik özellikleri ve prognozları incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Koronavirüs hastalığı (COVID-19) Tanımı ve Epidemiyolojisi

COVID-19, etkeni şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) olan solunum sistemini etkileyen viral bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 31 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakalarının bildirmesinden bu yana virüsün dünya üzerinde hızlı yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart 2020' de küresel salgın (pandemi) olarak ilan etmiştir. Türkiye'de ilk COVID 19 vakası 11 Mart 2020 tarihinde görülmüştür. 26 Aralık 2021 tarihi itibarıyla Türkiye'de toplam 9,27 milyon kişi enfekte olmuş, hastalık nedeniyle 81.258 ölüm gerçekleşmiştir.

2.1.1 Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Patogenezi

Tüm genom dizileme ve filogenetik analizler COVID-19'a neden olan koronavirüsün; şiddetli akut solunum sendromu (SARS) virüsü ve birkaç yarasa koronavirüsü ile aynı alt cinste fakat farklı alt türde bir betakoronavirüs olduğunu göstermiştir. Uluslararası virus taksonomi komitesi koronavirüs çalışma grubu bu virüsü şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlamıştır. (5) SARS-CoV-2, zarflı, tek zincirli bir ribonükleik asit (RNA) koronavirüstür. Virüs *spike* proteini aracılığı ile konağın akciğer alveoler hücreleri, kardiyak miyositler, vasküler endotelyum ve diğer hücrelerde yüksek oranda eksprese edilen Anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörlerine bağlanarak hücre içerisine girer. (6) Ayrıca hücrel proteaz olan transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) 'nin de hücre içine girişte rol oynadığı düşünülmektedir. (7)

2.1.2 Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) Varyantlar

Diğer virüsler gibi SARS-CoV-2 'de mutasyonlar geçirerek zamanla değişime uğramıştır. Ancak genomu üzerindeki çoğu mutasyonun viral fonksiyonlar üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. Belirli varyantlar popülasyonlar içinde hızlı bir

şekilde ortaya çıkmaları, bulaşma ve klinik etkilerine ilişkin kanıtlar nedeniyle dikkat çekmiş ve endişe oluşturmushlardır. DSÖ dikkate değer varyantlar için Yunan alfabesi harflerine dayanan bir adlandırma yapmıştır. Bunlar Alpha, Beta, Gamma, Delta ve Omicron olarak adlandırılmışlardır.

Alfa varyantı: Bu varyant ilk kez 2020 sonlarında Birleşik Krallık'ta tanımlandı ve delta varyantının ortaya çıkmasına kadar dünyada baskın varyant oldu. Daha önce tanımlanan suşlardan %50 daha fazla bulaşıcı olduğu ve şiddetli hastalık ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterildi. (8)

Beta varyantı: Bu varyant 2020 sonlarında Güney Afrika'da tanımlandı. Bu varyantla ilgili temel endişe bağışıklıktan kaçıştı; konvalesan dönem ya da aşılama sonrası dönemde plazma beta spike proteini içeren viral yapıları nötralize edemediği gösterildi. (9) (10) Sonraları Amerika Birleşik Devletleri dahil olmak üzere tanımlanmasına rağmen küresel olarak baskın varyant haline gelmedi.

Gamma varyantı: İlk olarak Aralık 2020 'de Japonya'da tanımlandı. Brezilya'da ve Amerika Birleşik Devletlerinde 'de tanımlandı ancak küresel baskın varyant haline gelmedi. Varyanttaki birkaç mutasyon artan bulaştırıcılık ve immün sistem üzerine etkileri nedeni ile endişe yaratmıştır. (11)

Delta varyantı: İlk olarak Aralık 2020'de Hindistan'da tanımlanmıştır ve Omicron varyantının ortaya çıkışına kadar dünyada en baskın varyant olmuştur. Alfa ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulaşıcılık, ciddi hastalık yapma ve hastaneye yatış riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterildi. (12)

Omicron varyantı: Bu varyant ilk kez Botswana'dan daha sonra Kasım 2021'de Güney Afrika'dan bildirildi. Aralık 2021 sonu itibarıyla Amerika Birleşik Devletlerindeki enfeksiyonların çoğundan sorumlu olduğu gösterildi. Delta varyantı ile karşılaştırıldığında replikasyon avantajı olduğu ve hümmoral bağışıklıktan kaçtığı gösterildi. Diğer varyantlara göre daha hafif şiddette hastalık yaptığı gözlemlendi. (13)

2.1.3 Virüsün Bulaş Yolu, Viral Yayılma ve Bulaşıcılık Dönemi

Virüsün ana bulaş yolu insandan insana bulaştır. Solunum partikülleri; enfekte kişinin öksürmesi, hapşırması ve ya konuştuğunda solunum salgılarının sağlıklı kişinin

mukozaları ile yakın mesafeli teması (yaklaşık iki metre) ile bulaşır. Ana bulaş yolu olmamakla birlikte enfekte salgılarla kontamine olan bir yüzeye dokunan kişi ellerini gözleri, burnu ya da ağızına dokunduğunda enfeksiyon oluşabilir. Yapılan çalışmalar hava yoluyla (havada asılı kalan parçacıklar yolu ile) daha uzun mesafelere bulaş olabileceğini desteklemektedir. Restoran ya da otobüs gibi kapalı ve yeterince havalandırılmayan bir alanda uzun mesafeli hava yoluyla bulaş meydana geldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. (14), (15) Virüs; dışkı, kan, oküler salgılar ve meni dahil olmak üzere solunum dışı vücut sıvılarında da tespit edilmiştir ancak bu sıvıların bulaştaki rolleri belirsizdir. (16) Vertikal geçiş (in utero, intrapartum, erken post natal dönem) benzer şekilde net olarak tanımlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda konjenital enfeksiyon oranının maternal enfeksiyonların yaklaşık yüzde ikisi olduğu bildirilmesine rağmen iyi belgelenmiş rahim içi bulaş vakaları az sayıdadır. Üçüncü trimesterde bildirilen konjenital bulaş vakalarının bir kısmı doğum odası ya da bakım verenlerden bulaş olasılığını da düşündürmektedir. (17) Enfekte kişinin virüsü bulaştırma potansiyeli semptomların gelişmesinden önce başlar ve hastalığın seyrinin başında viral RNA seviyeleri solunum yolu örneklerinde en yüksek seviyede olduğundan bulaşıcılık riski en yüksektir. Bulaşma riski sonrasında giderek azalır. Ağır olmayan enfeksiyonu olan ve bağışıklığı baskılanmamış hastalarda yedi-on günlük hastalıktan sonra bulaş olası değildir. Viral RNA'nın saçılma süresi değişkendir ve yaşla ve hastalığın ciddiyeti ile artabilir. (18)

2.1.4 Virüse Karşı Bağışıklık Mekanizmaları

Enfeksiyon sonrasında iki tür bağışıklık cevabı ortaya çıkmaktadır. Birincisi hücresel bağışıklık yanıtı ikincisi ise SARS-CoV-2'ye özgü antikor yanıtı ile ortaya çıkan humoral bağışıklıktır. Hastaların çoğunda enfeksiyon sonrasında virüsün *spike* proteininin reseptör bağlanma alanına ilişkin nötralize edici serum antikorları saptanmıştır. (19) Antikor yanıtının büyüklüğü hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir. (20) Hafif enfeksiyonu olan hastalarda nötralize edici antikorlar saptanmayabilir. Nötralize edici antikorların düzeyi enfeksiyondan birkaç ay sonra azalmaktadır, yapılan çalışmalarda on iki aya kadar devam eden nötralize edici antikor aktivitesi gösterilmiştir. (21) Nötralize edici antikor aktivitesinin enfeksiyondan koruduğu ve tekrar enfekte olma riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (22, 23)

Enfeksiyonu geçiren ya da aşılanan kişilerde SARS-CoV-2 'ye özgü CD4 ve CD8 T hücre bağışıklık yanıtları tanımlanmıştır. (24)

2.2 Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Tanısı

2.2.1 Klinik Şüphe

Hastalığı tanıma ve tanımlama basamakları öncelikle klinik şüphe ile başlar. Yeni başlayan ateş ve solunum sistemi semptomları olan her kişide COVID-19 'dan şüphelenilmelidir. Öksürük ve nefes darlığı ana solunumsal semptomlar olmakla birlikte enfekte kişilerde boğaz ağrısı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı, koku ve tat bozuklukları, miyalji ve diyare yaygın olarak bildirilen diğer semptomlardır. Kişi toplumda bulaş oranının yüksek olduğu bir yerde ikamet ediyorsa ve ya bu yerlere seyahat öyküsü varsa, enfekte olduğu doğrulanmış ya da şüpheli bir kişiyle yakın teması varsa hastalık şüphesi yüksektir. COVID-19 enfeksiyonunu diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından ayırt ettirecek hastalığa özgü bir klinik bulgu bulunmamaktadır. (25) Yapılan bazı çalışmalar tat ve koku kaybının olması ve semptom başlangıcından bir kaç gün sonra nefes darlığı gelişmesi gibi klinik özelliklerin hastalığa özgü klinik şüpheyi yüksek oranda arttırdığını gösterse de tanı kesin olarak mikrobiyolojik yöntemlerle konur. (26, 27) Mümkünse enfeksiyon şüphesi olan tüm semptomatik hastalara mikrobiyolojik tanı testi yapılmalıdır.

2.2.2 Tanı Testleri

Standart tanı testi üst solunum yolu örneklerinden SARS-CoV-2 RNA 'sını saptayan ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi olan nükleik asit amplifikasyon (NAAT) testidir. (28). Bu test standart laboratuvarlarda yapılmaktadır. Benzer tabanlı ev ortamında yapılabilen hızlı RT-PCR tarama testleri de bulunmaktadır ancak duyarlılığı daha düşük olduğu gösterilmiştir. SARS-CoV-2 için pozitif bir NAAT genellikle tanıyı doğrular. NAAT testi için tercih edilen yol üst solunum yollarından alınan sürüntü örneğidir. (29) Hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC) tanı testi için sağlık profesyoneli tarafından alınan; nazofaringeal sürüntü, nazal sürüntü, nazal konka sürüntüsü, nazofaringeal aspirat kültürü, orofaringeal sürüntü, tükürük örnekleri alınmasını önermektedir. Antijen testleri için önerilen

nazofaringeal, nazal orta konka ve nazal sürüntü örnekleridir. Yatan hastalarda, üst solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 pozitifliği gösterilememiş ancak yüksek klinik şüphe varlığında alt solunum yolu örnekleri olan balgam örneği, entübe hastalarda endotrakeal aspirat örneği ya da bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinden NAAT'leri çalışılabilir. (30) Serolojik testler ise kandaki SARS-CoV-2 antikorlarını tespit eder. Geçirilmiş enfeksiyonu tespit etmenin yanısıra üç-dört haftadır semptomu olan güncel hastaların da belirlenmesine yardımcıdır.

2.3 Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Klinik Bulguları

Asemptomatik enfeksiyondan yoğun bakım ihtiyacı ve ölüme kadar gidebilen ciddi hastalık tablosuna uzanan geniş bir spektrumda hastalık tablosu görülebilir. Enfeksiyonların çoğu şiddetli hastalık tablosuna neden olmamaktadır. Amerika Hastalık Önleme ve kontrol merkezinin Mayıs 2020 tarihli raporunda 1.3 milyon vaka incelenmiş, hastaneye yatış oranının %14, yoğun bakıma yatış oranının %2 olduğu ve vakaların %5'inin öldüğü bildirilmiştir. (31) Yapılan çalışmalarda özellikle genç popülasyonda asemptomatik enfeksiyonlar daha yüksek oranlarda bildirilmiştir. (32)

2.3.1 İnkubasyon periyodu

Hastalık maruziyetten sonra ortalama on dört gün içerisinde meydana gelir. (33) Sıklıkla dört-beş gün içerisinde maruz kalan kişilerde hastalık geliştiği gösterilmiştir. Omicron varyantının medyan kuluçka süresi biraz daha kısa olup vakaların ortalama üç günde semptomatik hale geldiği saptanmıştır. (34)

2.3.2 Başlangıç Semptomları

Semptomatik hastalarda öksürük, baş ağrısı ve kas ağrısı en sık bildirilen semptomlardır. Hafif üst solunum yolu semptomları (burun tıkanıklığı, hapşırtma) Omicron varyantında daha yaygın görülmektedir. (35) Amerika hastalık kontrol ve önleme merkezinin (CDC) 370.000 doğrulanmış COVID-19 vakasını incelediği raporunda semptomların görülme sıklığı tablo 2.1'de belirtildiği gibi bulunmuştur. (31)

Tablo 2.1 COVID-19’da Semptomlar ve Görülme Sıklıkları

Semptom	Görülme sıklığı
Öksürük	%50
Ateş (> 38 °C)	%43
Miyalji	%36
Baş ağrısı	%34
Dispne	%29
Boğaz ağrısı	%20
Diyare	%19
Bulantı ve kusma	%12
Koku ve tat almada bozulma	%8
Karın ağrısı	%7
Burun akıntısı	%6

COVID-19: Koronavirüs hastalığı 19, °C: Santigrat derece

2.3.3 Laboratuvar Bulguları

Hastalığa sıklıkla eşlik eden laboratuvar bulguları; lenfopeni, yükselmiş aminotransferaz, laktat dehidrojenaz ve inflamatuvar belirteç düzeyleri, pıhtılaşma testlerindeki anormalliklerdir. (35) Yapılan çalışmalarda bazı laboratuvar parametreleri ağır COVID-19 hastalığı ile ilişkili bulunmuştur, bunlar; lenfopeni, trombositopeni, artmış karaciğer enzimleri, artmış laktat dehidrojenaz, artmış inflamatuvar belirteçler (C-reaktif protein, ferritin), inflamatuvar sitokinler İnterlökin 6 (IL-6), Tümör nekroz faktör alfa (TNF-a), artmış d-dimer düzeyleri, artmış protrombin zamanı, artmış troponin ve kreatinin fosfokinaz, akut böbrek hasarısıdır.

2.3.4 Görüntüleme Bulguları

2.3.4.1 Akciğer Grafisi

Hastalığın erken döneminde ya da hafif hastalıkta genellikle normaldir. En sık görülen bulgular bilateral, periferik, alt zonlarda dağılım gösteren konsolidasyonlar ve buzlu cam dansitesinde opasitelerdir. Hastalık ilerledikçe, özellikle semptom başlangıcından itibaren on-on iki gün sonra akciğer bulgularında artış görülür. Nadir olarak bildirilen spontan pnömotoraks görünümüne de neden olabilir.

2.3.4.2 Bilgisayarlı Akciğer Tomografisi (BT)

Direkt akciğer grafisine göre duyarlılığı daha yüksektir. Sıklıkla viral pnömoni ile uyumlu buzlu cam dansiteleri ve /veya eşlik eden konsolide alanlar görülür. Tutulum sıklıkla periferik dağılım gösterir, bilateral ve alt loblardadır. İki bin yedi yüz COVID-19 hastasında BT görüntülerini inceleyen bir sistematik derlemede bulgular ve görülme sıklıkları aşağıdaki gibidir; (36)

Tablo 2.2 COVID-19’da BT Görüntüleme Bulguları ve Sıklıkları

Bulgu	Görülme sıklığı
Buzlu cam opasitesi	%83
Buzlu cam opasitesi ve karışık konsolidasyon	%58
Bitişik plevral kalınlaşma	%52
İnterlobüler septal kalınlaşma	%48
Hava bronkogramları	%46

COVID-19: Koronavirüs hastalığı 19, BT: Bilgisayarlı Tomografi

Daha az sıklıkla kaldırım taşı görünümü (buzlu cam opasiteleri ile üst üste gelen septal kalınlaşma), bronşiektazi, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve lenfadenopatiler görülebilir. Bu bulgular COVID-19 enfeksiyonunda sık görülmekle birlikte diğer viral pnömonilerde de görülebilir.

2.3.5 COVID-19 Pnömonisinin Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Ağırlığının Derecelendirilmesi

Fleischner topluluğu tarafından COVID-19 pnömonisi için tipik olarak tanımlanan buzlu cam opasiteleri, kaldırım taşı deseni görünümü ve konsolidasyonlar tanımlamasına uyan görüntülerin akciğer loblarında tutulum oranlarının tanımlandığı görsel ve yazılım tabanlı kantitatif akciğer tomografisi değerlendirmesi *Virginia Quality Assurance Screening* (VQAS) skoruması sistemi puanlaması Tablo 2.3’de gösterilmiştir. Her lob görsel olarak puanlanır ve ardından her lobun skorları toplanarak toplam etkilenim hesaplanır.(37) Bir lobda alınabilecek maksimum puan 5 puandır, toplam akciğer tutulumu skoru da maksimum 25 puandır.

Tablo 2.3 Virginia Quality Assurance Screening (VQAS) skollama sistemi

Bilgisayarlı tomografi tutulumu	Puan
Tutulum yok	0 puan
Lobun yüzde beşinden azını etkileyen tutulum	1 puan
Lobun yüzde beş ila yüzde yirmi beşinin etkilendiğı tutulum	2 puan
Lobun yüzde yirmi altı ila kırk dokuzunun etkilendiğı tutulum	3 puan
Lobun yüzde ellisi ila yüzde yetmiş beşinin etkilendiğı tutulum	4 puan
Lobun yüzde yetmiş beşinden fazlasının tutulması	5 puan

Bir lobda alınabilecek maksimum puan 5 puandır, toplam akciğer tutulumu skoru da maksimum 25 puandır.

2.4 COVID-19 ve Kritik Hastalık

2.4.1 Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler

COVID-19, bazı hasta gruplarında entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren ARDS'ye ilerleyebilir ya da hastalığın komplikasyonu olarak solunum yetmezliğı gelişebilir. Yoğun bakımlara kabul edilen hastaların büyük bölümünü bu hasta grubu oluşturur. Pandeminin başlarında elde edilen epidemiyolojik veriler COVID-19 hastalarında yüzde yirmiye varan oranda hastaneye yatış gereksinimi olduğunu göstermiştir. (35, 38, 39) Yatan hastaların da yaklaşık dörtte birinin yoğun bakım ünitesine kabul ihtiyacı geliştiğı gözlenmiştir. (40-42)

Yoğun bakım ünitesine kabul oranları yoğun bakımların hizmet verdiği bölgelerin nüfus özellikleri, yoğun bakıma kabul kriterlerindeki yerel, coğrafi ve kültürel farklılıklar nedeniyle değişkenlik göstermektedir. Dünya'da çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalara bakıldığında Çin'de yatan hastalarda yoğun bakım kabul oranları yüzde yedi ve yirmi altı arasında değişmekte, İtalya'da yüzde beş ile on iki arasında Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da yüzde beş ile seksen bir arasında değişmektedir. (39, 43, 44)

Yoğun bakım kabul oranları hastalığın pik yaptığı dönemlerde artış göstermektedir. Bunun dışında hastalığı önleme stratejileri, yeni geliştirilen tedaviler ve aşılama oranlarının artışı yoğun bakım kabul oranlarını etkilemektedir.

Yapılan çalışmalarda ileri yaş, obezite, hipertansiyon varlığı, erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik durumun ARDS gelişimi ve kötü prognozla ilişkili olduğu

görülmüştür. Kritik hastalığı olan hastalar, hastalığı daha az şiddetli geçiren hastalar gibi ateş, öksürük, nefes darlığı gibi benzer solunum yolu semptomları gösterirler. Bu hastalarda ARDS kaynaklı derin akut hipoksemik solunum yetmezliği temel bulgudur.(45-47) Hiperkapni nadiren görülür, genellikle eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) varlığı ya da sedatif ve hipnotik ilaçların doz aşımı nedeniyle olmaktadır.

Dispneik, yardımcı solunum kasları kullanımı olan, solunum sayısı dakikada otuzun üzerinde olup, PaO_2/FiO_2 (Parsiyel arteriyel oksijen basıncı/İnspire edilen havanın oksijen yüzdesi) oranı üç yüzün altında olan, akciğer infiltrasyonlarında artış görülen olgular ciddi olgular olarak değerlendirilir. Bu hastalarda eşlik eden septik şok , çoklu organ yetmezliği, solunum yetmezliği varsa kritik olgu olarak adlandırılırlar.

2.4.2 COVID-19’da İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyon ihtiyacı yoğun bakıma hasta kabulünün sık nedenidir ve solunum yetmezliği olan kritik hastalarda hayat kurtarıcı bir girişimdir. (48) Solunum yetmezliği olan hastalarda solunum işini kısmen ya da tamamen üstlenerek solunum ve gaz değişimini gerçekleştirir. Mekanik ventilasyon; akciğere gaz giriş çıkışı yani solunum eyleminin ventilatör adı verilen otomatik cihazlar kullanılarak sürdürülmesidir. Günümüzde yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılan pozitif basınçlı ventilatörler basınç, volüm, zaman, akım değişkenlerini kullanarak hastaya pozitif basınç ile tidal soluk veren inspiratuar destek cihazlarıdır. (49) Pozitif basınçlı mekanik ventilasyonda ventilatörlerde oluşturulan hava akımı yüz maskesi ya da endotrakeal tüp yardımıyla hastaya iletilir. Hastaya iletim şekline göre mekanik ventilasyon iki türdür. Yüz maskesi kullanılarak akciğerlere pozitif basınç verildiğinde non invaziv mekanik ventilasyon (NİMV), endotrakeal tüp ya da trakeostomi tüpü kullanılarak verildiğinde ise İMV olarak adlandırılır.

Hastalığın saatler içerisinde hızlı progresyonu, hastanın yüksek akımlı nazal oksijen ihtiyacının 60 lt/ dakika akım ve $Fio_2 > 0.6$ olacak şekilde süreklilik göstermesi, solunum iş gücünde artış, hiperkapni gelişmesi, tidal volümün artması, hastanın bilinç durumunda kötüleşme, desatürasyonların derinliği ve süresinde artış olması, hemodinamik durumun instabilitesi ve çoklu organ yetmezliği varlığı İMV endikasyonlarıdır. Entübasyonun deneyimli kişiler tarafından protokollere uygun hızlı

seri entübasyon şeklinde yapılması önerilmektedir. Bulaşın önlenmesi için kişisel koruyucu ekipmanların eksiksiz kullanımı, işlemin mümkünse negatif basınçlı odada yapılması, videolaringoskop kullanılması, balon valf maske ventilasyonundan kaçınılması önerilmektedir.

Düşük tidal hacimli ventilasyon sağlamak amaçlanmalıdır. *Assist control* modda tidal hacim ideal kiloya göre 6 ml/kg hedeflenmelidir, ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP) 10 - 15 cm H₂O ile başlanmalı, PaO₂ 55 - 80 mmHg arasında, oksijen saturasyonu (SpO₂) 88 - 96 arasında olacak şekilde oksijen titre edilmelidir. Plato basıncı 30 cm-H₂O altında tutulması hedeflenmelidir.

2.4.3 Trakeostomi

COVID-19 tanılı bazı hastalarda mekanik ventilatörden ayrılmada başarısızlık, sekresyonların yönetilememesi, hava yolu ödemi gibi durumlarda trakeostomi gerekir. (50) Yapılan çalışmalarda COVID-19 tanılı kritik hastaların yaklaşık yüzde onundan azında trakeostomi gereksinimi olmaktadır. (51) Trakeostominin entübasyonun kaçınıcı gününden itibaren yapılması gerekliliği konusunda görüş birliği yoktur ancak entübasyon iki hafta ya da uzun süredir devam ediyorsa hastalar trakeostomi gereksinimi açısından değerlendirilmelidir.

2.4.4 COVID-19 Kaynaklı Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS)

Hastalarda sıklıkla son bir haftada oluşan ya da kötüleşen progresif solunum sıkıntısı kardiyojenik ödem ya da volüm yükü ile açıklanamıyorsa, hipoksemik solunum yetmezliği varsa ve ya PaO₂/FiO₂ oranı üç yüzün altında ise, radyolojik olarak bilateral alveolar opasiteler eşlik ediyorsa ARDS olarak tanımlanır. Bu hastalarda ARDS gelişimine neden olan temel faktör COVID-19 pnömonisidir. Berlin tanımlamasına göre ARDS üç alt başlıkta derecelendirilir.

- 1.Hafif ARDS: PaO₂/FiO₂ oranı iki yüz bir ile üç yüz arasında,
- 2.Orta ARDS : PaO₂/FiO₂ oranı yüz bir ile iki yüz arasında,
- 3.Ağır ARDS : PaO₂/FiO₂ oranı yüzün altındadır

2.5 COVID-19 tanılı Kritik Hastalarda Gelişen Komplikasyonlar

En sık komplikasyonlar akut böbrek hasarı (ABH), artmış karaciğer enzimleri, deliryum, ensefalopati, kardiyomiyopati, aritmi, ani kardiyak ölüm ve artmış trombozudur. Bunların yanısıra sepsis, septik şok, multiorgan yetmezliği, pnömotoraks ve barotravma da gelişebilecek diğer komplikasyonlardır.

2.5.1 COVID-19 ilişkili Sepsis ve Septik Şok

Enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtının neden olduğu fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormallikleri içeren yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu gelişimi sepsis olarak adlandırılır. Organ disfonksiyonu 2016 yılında Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve kritik bakım derneği (SCCM) görev grubu tarafından Ardışık organ yetmezliği değerlendirme skorunda (SOFA) iki ve ya daha fazla puan artışı olarak tanımlanmıştır.

2.5.1.1. Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (SOFA) Skoru

Bu skor ilk olarak hasta yoğun bakıma kabul edildikten yirmi dört saat sonra ölçülür. Sonrasında her kırk sekiz saatte bir ardışık olarak hesaplanır. Skorda artış olması klinik açıdan uyarıcıdır. Yüksek skorlar mortalitenin yüksek olduğuna işaret eder. SOFA skoru bileşenleri tablo 2.4'te gösterilmiştir. Septik şok ise bir çeşit vazodilatör şoktur. Klinik olarak sepsis kriterlerini karşılayan ve yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncını altmış beş mmhg üzerinde ve laktat değerini iki mm/l üzerinde tutabilmek için vazopressör desteğine ihtiyaç duyulması olarak tanımlanır.

Tablo 2.4 Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA) Bileşenleri ve Puanlama

Sistemler	Puan
1. Solunum Sistemi (PaO ₂ /FiO ₂ oranı)	
• PaO ₂ /FiO ₂ oranı 400 üzerinde	0
• PaO ₂ /FiO ₂ oranı 301 ve 400 arası	1
• PaO ₂ /FiO ₂ oranı 300 altı	2
• PaO ₂ /FiO ₂ oranı 102 ve 200 arası ve ventilatör desteği var	3
• PaO ₂ /FiO ₂ oranı 100 altı ve ventilatör desteği var	4
2. Kardiyovasküler sistem (Kan basıncı)	
• Hipotansiyon yok	0
• Ortalama arter basıncı 70 mmHg ve altında	1
• Dopamin dozu 5 mcg/kg/dak altında ya da dobutamine herhangi bir dozdan alıyorsa	2
• Dopamin dozu 5 mcg/kg/dak üzerinde, epinefrin 0.1 mcg/kg/dak altında ya da norepinefrin 0.1 mcg/kg/dak altında ise	3
• Dopamin 15 mcg/kg/dak üzerinde, epinefrin 0.1 mcg/kg/dak üzerinde ya da norepinefrin 0.1 mcg/kg/dak üzerinde ise	4
3. Hepatik sistem (Bilirubin)	
• Bilirubin 1.2 mg/dl altında ise	0
• Bilirubin 1.2 mg/dl ve 1.9 mg/dl arasında ise	1
• Bilirubin 2 mg/dl ile 5.9 mg/dl arasında ise	2
• Bilirubin 6 mg/dl ile 11.9 mg/dl arasında ise	3
• Bilirubin 12 mg/dl üzerinde ise	4
4. Koagülasyon sistemi (Trombosit sayısı)	
• Trombosit sayısı 150.000 ve üzeri ise	0
• Trombosit sayısı 101.000 ve 150.000 arasında ise	1
• Trombosit sayısı 51.000 ve 100.000 arasında ise	2
• Trombosit sayısı 21.000 ve 50.000 arasında ise	3
• Trombosit sayısı 20.000 ve altında ise	4
5. Nörolojik sistem (Glaskow koma skoru)	
• GKS 15 ise	0
• GKS 13 ya da 14 ise	1
• GKS 10 ile 12 arası	2
• GKS 6 ile 9 arası	3
• GKS 5 ve altında ise	4
6. Renal sistem	
• Kreatinin < 1.2 mmg/dl	0
• Kreatinin 1.2 mg/dl ile 1.9 mg/dl arası	1
• Kreatinin 2mg/dl ile 3.4 mg/dl arası	2
• Kreatinin 3.5mg/dl ile 4.9 mg/dl arası ya da idrar çıkışı günlük 200ml ile 500ml arası ise	3
• Kreatinin 5mg/dl ve üzerinde ya da günlük idrar çıkışı 200ml altında ise	4

GKS: Glaskow koma skoru, PaO₂:Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO₂: Inspire Edilen Havanın Oksijen Yüzdesi

2.5.1.2 Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II (APACHE-II skoru)

Bu skor hastaların akut ve kronik hastalıkları ve bir dizi laboratuvar değerini hesaba katarak yoğun bakımdaki mortaliteyi ön görmeyi sağlar. Hastaların yoğun

bakıma kabulünün ilk yirmi dört saatindeki en kötü değerleri hesaplamaya katılır. Bileşenleri ve puanlama tablo 2.5’te gösterilmiştir.

Tablo 2.5 Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II (APACHE-II skoru) Bileşenleri ve Puanlama

Kriterler	Puan	Kriterler	Puan
<i>Yaş, yıl</i>		<i>Arteriyel PH</i>	
≤ 44	0	7.70	+4
45-54	+2	7.60-7.70	+3
55-64	+3	7.50-7.60	+1
65-74	+5	7.33-7.50	0
74	+6	7.25-7.33	+2
		7.15-7.25	+3
		<7.15	+4
<i>İmmunsupresyon Öyküsü*</i>		<i>Serum sodyum</i>	
Evet, hasta non operatif ya da acil postoperatif dönemde	+5	≥ 180 mmol/l	+4
Evet, elektif post operatif hasta	+2	160-180 mmol/l	+3
Hayır	0	155-160 mmol/l	+2
		150-155 mmol/l	+1
		130-150 mmol/l	0
		120-130 mmol/l	+2
		111-120 mmol/l	+3
		111 mmol/l	+4
<i>Vücut sıcaklığı</i>		<i>Serum potasyum</i>	
> 41 °C	+4	≥ 7 mmol/l	+4
39°C- 41°C	+3	6.0 -7.0 mmol/l	+3
38.5°C-39°C	+1	5.5-6.0 mmol/l	+1
36°C-38.5°C	0	3.5-5.5 mmol/l	0
34°C-36°C	+1	3.0-3.5 mmol/l	+1
32°C-34°C	+2	2.5-3.0 mmol/l	+2
30°C-32°C	+3	< 2.5 mmol/l	+4
<30°C	+4		
<i>Ortalama arter basıncı</i>		<i>Serum kreatinin</i>	
>159 mmhg	+4	≥ 3.5 ve akut böbrek hasarı	+8
129 mmhg -159 mmhg	+3	2.0-3.5 ve akut böbrek hasarı	+6
109 mmhg-129 mmhg	+2	≥ 3.5 ve kronik böbrek hasarı	+4
69 mmhg-109 mmhg	0	1.5-2.0 ve akut böbrek hasarı	+4
49 mmhg-69 mmhg	+2	2.0-3.5 ve kronik böbrek hasarı	+3
<49 mmhg	+4	1.5-2.0 ve kronik böbrek hasarı	+2
		0.6-1.5	0
		< 0.6	+2
<i>Kalp hızı</i>		<i>Hematokrit</i>	
≥180 /dk	+4	≥ % 60	+4
140/dk-180/dk	+3	% 50-% 60	+2
110/dk-140/dk	+2	% 46-% 50	+1
70/dk-110/dk	0	% 30-% 46	0
55/dk-70/dk	+2	% 20-% 30	+2
40/dk-55/dk	+3	< % 20	+4
<40/dk	+4		

Solunum sayısı		Beyaz küre sayısı	
≥ 50/dk	+4	≥ 40.000 /mm ³	+4
35/dk-50/dk	+3	20.000-40.000/ mm ³	+2
25/dk-35/dk	+1	15.000-20.000/ mm ³	+1
12/dk-25/dk	0	3.000-15.000/ mm ³	0
10/dk-12/dk	+1	1.000-3.000/ mm ³	+2
6/dk-10/dk	+2	<1.000/ mm ³	+4
<6/dk	+4		
Oksijenizasyon		Glaskow koma skoru (GKS)	
A-a gradient >499	+4	1-15	15 - GKS skoru
A-a gradient 350-499	+3		
A-a gradient 200-349	+2		
A-a gradient <200 veya	0		
PaO ₂ 61-70 mmhg	+1		
PaO ₂ 55-60 mmhg	+3		
PaO ₂ <55 mmhg	+4		

* Kronik organ yetmezliği; karaciğer, kalp, solunum ya da renal yetmezliğin bulunması olarak tanımlanmıştır. Karaciğer yetmezliği: Biyopsi ile kanıtlı siroz varlığı, portal hipertansiyon varlığının gösterilmiş olması, portal hipertansiyona bağlı geçirilmiş gastrointestinal sistem kanaması varlığı, karaciğer yetmezliği, hepatik ensefalopati, koma epizodunun olması. Kalp Yetmezliği: New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre evre 4 kalp yetmezliği olması. Solunum yetmezliği: Egzersiz kapasitesinde yüksek derecede kısıtlamaya neden olan kronik restriktif, obstrüktif ya da vasküler hastalık varlığı, solunum cihazına bağlı olma ya da hipoksi, hiperkapni, sekonder polisitemi, şiddetli pulmoner hipertansiyonun gösterilmiş (> 40 mmhg) olması. Böbrek yetmezliği: Kronik diyalize giriyor olmak olarak tanımlanmıştır. İmmüsupresyon: Enfeksiyonlara karşı direnci baskılayan kemoterapi, radyoterapi ya da uzun süreli steroid tedavisi almış olmak, lenfoma, lösemi, HIV benzeri immüsupresyona neden olan hastalığının olması olarak tanımlanmıştır.

PaO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO₂: Inspire Edilen Havanın Oksijen Yüzdesi

2.6 COVID-19 ve Sekonder Enfeksiyonlar

Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda veriler sınırlı olsa da COVID-19 tanılı kritik hastalar sekonder enfeksiyonların gelişimi açısından risk altındadırlar. Bu enfeksiyonlar sırasıyla pnömoni, kateter enfeksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonudur.(52) Bu hastalarda gelişen hastane ilişkili enfeksiyonların yarısını ventilatör ilişkili pnömoni oluşturmaktadır. COVID-19 pnömonisine eşlik eden ARDS nazokomiyal pnömoni ile komplike hale geldiğinde sonuçları oldukça kötü olmaktadır. Eşlik eden VİP'nin mekanik ventilatörde geçirilen süreyi ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. COVID-19 tanılı hastalarda diğer viral nedenli ARDS nedenlerine göre %60 gibi çok daha yüksek bir oranda alt solunum yolu enfeksiyonları eşlik ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (53) COVID-19 pnönili hastalarda yoğun bakım kabulü öncesinde servislerde hastalığın başlangıç fazında antimikrobiyal tedavilerin sıklıkla kullanılması, uzamış NİMV, artan mikroaspirasyonlar, mukusun fazla üretimi ve klirensindeki bozulmanın artan sıklığın nedeni olabileceği öne sürülmüştür. Bunun yanısıra hastalığın patofizyolojisi , tedavide kullanılan steroidler

ve ARDS nedeni ile bu hastaların VİP gelişimine yatkın oldukları düşünülmektedir. Yoğun bakımların kalabalık oluşu nedeniyle enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanışındaki bozulmalar da bu duruma katkıda bulunmuş olabilir.

2.7 Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Tanımı ve Epidemiyolojisi

İMV’de 48 saatten uzun kalan hastalarda gelişen pulmoner parankimin enfeksiyonu olarak tanımlanır. İMV’deki hastalarda en sık görülen yoğun bakım ilişkili enfeksiyondur(54). Ayrıca yoğun bakım ünitelerinde görülen en sık nazokomiyal enfeksiyondur. Non enfeksiyöz nedenle yoğun bakım kabulü yapılan invaziv mekanik ventilatördeki hastaların üçte birinde VİP saptanmıştır(55). Çalışmalarda bildirilen VİP insidansı %5 ile %40 arasında değişmektedir. Bu değişkenliğin nedeni çalışmaların farklı ülkelerde farklı yoğun bakım türlerinde yapılması ve kullanılan VİP tanı kriterleri arasındaki farklılıklar ile açıklanabilir. Kuzey Amerika’da VİP oranları bin ventilatör günü başına 1-2.5 olarak bildirilmekte iken, Avrupa’da bu oranlar daha yüksektir, *EU-VAP/CAP* çalışmasında VİP oranı bin ventilatör gününde 18.3 olarak bulunmuştur. (56) Düşük-orta gelir grubundaki ülkelerde de VİP oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Merkezler arasındaki bu fark; VİP tanısında kullanılan tanı kriterlerinin standart olmayışı, merkezlerin tanısıl olanaklarının ve mikrobiyolojik örnekleme yöntemlerinin farklılığı ile açıklanabilir.

2.7.1 Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Patogenezi

Orofarinks ve daha az oranda gastrointestinal sistemi kolonize eden mikroorganizmaların alt solunum yollarına mikroaspirasyonu birincil enfeksiyon kaynağıdır.(57) Sağlıklı bireylerin yaklaşık %45’i uyku sırasında aspire eder, bu oranın kritik hastalarda sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(58) Endotrakeal tüpün varlığının orofaringeal sekresyonların akciğere aspirasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Akciğere ulaşan mikroorganizmaların sayısı ve virülansı, bunun yanı sıra kişinin immun yanıtı pnömoni gelişiminde belirleyicidir. Hastanede yatan hastalar sıklıkla hastane ortamından edinilen mikroorganizmalarla kolonize olurlar, yapılan çalışmalarda kritik hastaların %75’inin ilk 48 saat içerisinde

kolonize oldukları gösterilmiştir. (59) Mekanik ventilatörler, ventilatör devreleri ve ventilatörlerin su rezervleri hastalarla doğrudan bağlantılı olup inokülasyona neden olabilir. Endotrakeal tüpler ya da trakeostomi tüpleri hastaya bakım veren sağlık personelinin elleri ile kontamine olduğunda inokülasyona neden olur. Bunun yanı sıra başka bir odaktan kaynaklanan bakteriyeminin de pnömoni gelişiminde rolü vardır.

2.7.2 Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Etkenler

VİP; çeşitli patojenlerden kaynaklanır ve polimikrobiyal olabilir. Sıklıkla aerobik gram negatif basiller (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*) ve gram pozitif koklar (*Staphylococcus aureus*) etkindir.(60) İmmüsupresif hastalarda virüsler ve mantarlar da etken olabilir. Genellikle sağlıklı ve önceden antibiyotik kullanımı olmayan ve erken başlangıçlı VİP (hastane yatışının ilk dört günü içerisinde) olgularında etken normal orofaringeal flora iken geç başlangıçlı (hastane yatışı beş günden uzun) VİP’de etken genellikle çoklu ilaç direnci olan patojenlerdir. Öyküde hastane başvurusundan önceki üç ay içerisinde antibiyotik kullanımı, ya da önceden direçli patojen mikroorganizma üremesi ya da kolonizasyonu olması gibi risk faktörleri olan hastalarda çoklu ilaç dirençli patojenler erken dönemde de izole edilebilir. Edinilmiş genişlemiş spektrumlu beta laktamaz ve ya *AmpC* beta laktamaz nedeniyle üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere dirençli *Enterobacteriaceae* türleri, karbapenem dirençli *Acinetobacter* türleri ve artan kolistin dirençli mikroorganizmalar ciddi problem oluşturmakta ve tedaviyi oldukça zorlaştırmaktadır. Mantarlar da nadiren etken olmaktadırlar. *Candida* türleri solunum yollarından en sık izole edilen mantarlardır.Alt solunum yollarında kolonize olan *Candida* türlerinin bakteriyel VİP gelişimine katkıda bulundukları özellikle *Pseudomonas Aeruginosa* enfeksiyonu riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. (61) *Aspergillus* türleri özellikle *Aspergillus fumigatus* geç başlangıçlı VİP ‘de rol oynayabilir. Özellikle *İnfluenza*, SARS-CoV-2 ile invaziv aspergilloz ilişkisini gösteren yayınlar mevcuttur.(62, 63) Bağışıklığı baskılanmış hastalarda *Sitomegalovirus (CMV)* ve *Herpes Simplex Virus (HSV)* reaktivasyon pnömonileri görülebilir.

2.7.3 Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Klinik Tanısı

Geleneksel olarak tanı; invaziv mekanik ventilatörde kırk sekiz saatten uzun kalan hastalarda aşağıdaki üç kriterin birlikte bulunması ile konur.

1. Klinik şüphe
2. Radyolojik görüntülemelerde yeni gelişen ve ya progresif pulmoner infiltrasyonların olması
3. Alt solunum yolu mikrobiyolojik incelemesinde patojen mikroorganizmaların üremesi (64, 65)

2.7.4 Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Klinik Şüphe

Yeni başlangıçlı dispne semptomu, ateş ya da hipotermi, takipne, artmış pürülan sekresyon varlığı, hemoptizi, fizik muayenede ral ya da ronküs duyulması, azalmış solunum sesleri ve bronkospazm varlığında VİP tanısından şüphelenilmelidir. Hastaların ventilatör ayarlarında bozulmalar; tidal volümde azalma ya da inspiratuar basınçlarda artma , lökositozda artış ve hipokseminin derinleşmesi gibi laboratuvar bulgular tanıda yol gösterici olmaktadır.

Tanı koymaya yardımcı skarlardan biri Klinik pulmoner enfeksiyon skorudur (CPIS). Bu skrlamada altı puan ve üzerinde alan hastalarda VİP riskinin arttığı gösterilmiştir.(66) Değişkenleri tabolodaki gibidir. CPIS skorunun VİP tanısı koymadaki özgüllüğü düşüktür.(67)

Tablo 2.6 Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS) Bileşenleri

Vücut sıcaklığı	36.5 °C – 38.4 °C 38.5 °C - 38.9 °C ≥39.0 °C / ≤36.0 °C	0 puan 1 puan 2 puan
Beyaz küre sayısı, mikroskopisi	4000 - 11000 <4000 / >11000 Band sayısı > %50	0 puan 1 puan 2 puan
Trakeal sekresyon	Yok Bol, pürülan değil Bol, pürülan	0 puan 1 puan 2 puan
Oksijenizasyon (PaO₂/ FiO₂)	>240 ve ya ARDS ≥ 240 ve ARDS yok	0 puan 2 puan
Akciğer grafisinde infiltrasyon	yok Difüz ve ya yamalı infiltrasyon Lokalize infiltrasyon	0 puan 1 puan 2 puan
Trakeal aspirat kültüründe patojen bakteri	Yok ve ya >1 ≥ 1 patojen bakteri ≥ 1 patojen bakteri var ve gram boyamada gösterilmiş	0 puan 1 puan 2 puan

PaO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO₂: İnspire Edilen Havanın Oksijen Yüzdesi, ARDS: Akut Respiratuar Distress Sendromu

VİP teşhisi için C-reaktif protein, prokalsitonin gibi inflamatuvar belirteçlerin tek başına kullanılması önerilmemektedir. (65, 68) Yeni başlayan ateş, eşlik eden pürülan sekresyonlar, lökositoz ya da lökopeni, artmış solunum sayısı, oksijenizasyonda bozulma, yeni gelişen vazopresör ihtiyacı olması durumlarında VİP akla gelmelidir. Bu bulgular sadece VİP'ye spesifik olmadığından ayırıcı tanıda pulmoner ödem, pulmoner hemoraji, atelektazi, mukus tıkaç ve tromboembolik hastalık gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Özetle VİP teşhisi için yeterince doğru olan tek bir klinik kriter, biyobelirteç ya da skor yoktur. Tanıdan şüphelenildiğinde alt solunum yollarından mikrobiyolojik örnekler mutlaka gönderilmelidir. Mikrobiyolojik örnek göndermeden önce radyolojik bulguların ortaya çıkmasını beklemek de tanıda gecikmelere yol açabilmektedir.

2.7.5 Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Radyolojik Görünüm

VİP tanısı koymak için mutlaka radyolojik kriterlerin hastada olması gerekir. Yeni gelişen ve ya progresyon gösteren ve persite eden pulmoner infiltrasyonların varlığı gösterilmelidir. Posteroanterior akciğer grafilerinin sensitivite ve spesifitelerinin tanı koymada düşük olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (69-

71) BT duyarlılığının daha yüksek olması nedeniyle bir alternatif olabilir ancak uygulanabilirliği düşüktür, güvenlik açısından da zorlukları vardır çünkü kritik hastaların BT çekilmesi için transportu risklidir. Akciğer ultasonografisinin kullanılabilirliği ile ilişkili son zamanlarda yapılan çalışmalar mevcuttur ancak tanıdaki duyarlılığı ve özgüllüğü net olarak gösterilememiştir. (72)

2.7.6 VİP mikrobiyolojik tanı

Mikrobiyolojik örneklerin ideal olarak antibiyoterapiye başlamadan önce ya da halihazırda antibiyotik alan hastalarda antibiyoterapi değişikliği yapılmadan önce alınması önerilmektedir. Alt solunum yolu örnekleriyle birlikte periferik kan kültürlerinin de alınması doğru bir yaklaşım olacaktır.

Kullanılan örnekleme yönteminin invaziv ya da non invaziv olması, kültürlerin kantitatif ya da non kantitatif olarak hangisinin yapılması gerektiği ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. Amerikan Toraks Derneği ve Amerikan Enfeksiyon hastalıkları derneği kılavuzlarında entübe hastalarda mikrobiyolojik tanıda daha hızlı uygulanabilmesi ve non invaziv bir yöntem olması nedeniyle endotrakeal aspirat örneklerinin alınması ve yarı kantitatif kültür yapılması önerilmektedir. Klinik sonuçlara bakıldığında Bronkoalveoler lavaj (BAL) gibi invaziv yöntemlerin non invaziv yöntemlere üstünlüğü gösterilememiştir. Uygulamalar merkezler arasında farklılık göstermektedir. Hasta özelinde en uygun olan yöntem merkezin imkanları doğrultusunda seçilmelidir. Uygulamadaki bu farklılıklar VİP tanısında altın standart bir yöntemin olmayışı ile açıklanmaktadır.

2.7.6.1 İnvaziv Solunum Yolu Örnekleme

Bronkoskopik yöntemler olan BAL ve korunmuş fırça yöntemi (PBS) ile non bronkoskopik yöntem olan mini-BAL'ı içerir. Çok nadiren uygulanan bir yöntem olarak açık akciğer biyopsisi yapılması da invaziv solunum yolu örnekleme içerisinde değerlendirilir.

BAL; fleksibl bir bronkoskop aracılığı ile etkilenen segmental ya da subsegmental bronşun orifisine salın verilerek geri alınması ile elde edilir. İnfiltrasyonun baskın olduğu alveoler alanlardan daha az kontaminasyonla örnek

alınmasını sağlar. Geniş bir akciğer alanını temsil eder ve mikroskopi olanağı sağlar. Hava yollarına doğrudan bakı ile pürülan sekresyonların görülmesi, eşlik eden malignite ya da hemoraji varlığının belirlenmesi gibi avantajları vardır. Fazla örnek alındığında özellikle immunsupresif hastalarda ek mikrobiyolojik çalışmaların yapılabilmesine olanak sağlar.

PBS; bronkoskopik bir yöntemdir. Bronkoskopi ile etkilenen segmentten fırçalama yolu ile örnek toplanır ve fırçanın ucu steril olarak laboratuara gönderilir. Örnek miktarı daha azdır, kantitatif kültür yapılmasına olanak sağlar.

Mini-BAL, endotrakeal tüpün içerisinde bir kataterin ilerletilerek bu katater içerisinde salin infüzyonu verilip şırınga ile aspire edilmesi şeklinde yapılır. Bronkoskopinin riskli olduğu kişilerde yapılabilir. Bronkoskopiye göre daha az eğitim ve uzmanlık alanı gerektirir. Yardımcı sağlık personeli tarafından da uygulanabilmektedir.

2.7.6.2 Non İnvaziv Solunum Yolu Örneklemesi

Derin endotrakeal aspirat kültürü örneği, entübe ya da trakeostomili hastalarda aspirasyon sondası yardımıyla trakea ve bronşlardan örnek alınması işlemidir. Sonda ucu aspirat tüpüne bağlanır. Aspirat tüpünün diğer ucu da aspiratöre bağlanır. Bu yöntemle beş-on ml örnek alınabilir. Bu yöntem ucuz ve güvenilir, seri örneklemeye imkan verir. VİP tanısı için en yüksek duyarlılığa sahiptir ancak özgüllüğü düşüktür.

2.7.7 Mikroskopik Analiz

Gram boyamanın yanı sıra polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) ve diğer hücre tiplerinin yarı kantitatif analizini içerir. Tek başına tanısal olmasa da kültür sonucu çıkmadan önce olası patojenin belirlenmesinde ve antibiyoterapi seçiminde klinisyenlere yardımcı olur. Nötrofillerin bol olması VİP lehinedir. Bakteri morfolojisinin tanımlanması olası bir patojeni düşündürebilir.

2.7.7.1 Kantitatif Kültür

Sadece pulmoner patojen olabilecek bakteriler sayılmalıdır. Örnek olarak *Staphylococcus epidermidis* ve çoğu gram pozitif basil (*Nocardia* ve *Actinomyces* hariç) sayılmamalıdır. Solunum yolu numunelerinin örnekleme yöntemine göre patojen mikroorganizma olarak raporlamak için belirlenen eşik değerler; endotrakeal aspirat için $> 1.000.000 (10^6)$ cfu/ml, BAL ve mini-BAL için $> 10.000 (10^4)$ cfu/ml, PBS için $> 1000 (10^3)$ cfu/ml'dir. Bu eşik değerler kolonize olan mikroorganizmalar nedeniyle yanlış pozitif sonuçları engellemek için belirlenmiştir.

2.7.7.2 Yarı-Kantitatif Kültür

Bakteri üreme miktarını belirtmez. Pozitif ya da negatif sonuç verir. Bakteri üremesi yok, hafif, orta ve ağır olarak derecelendirebilir. Orta ve ağır üremeler sıklıkla pozitif olarak değerlendirilir. Kolonizasyonu ayırt etmede kantitatif yöntemler kadar etkili değildir. Yanlış pozitif sonuçlar daha olasıdır. Ancak maliyet olarak kantitatif kültürlerden daha az maliyetlidir.

Günümüzde kullanılan geleneksel mikrobiyolojik tanı yöntemleri ile hastalarda endotrakeal aspirat ya da BAL örneklemelerinden hangisi yapılırsa yapılsın patojen mikroorganizmanın üremesi ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi için en az yirmi dört-kırk sekiz saat gibi bir süre beklenmesi gerekmektedir. Patojen etkenin kültür üremesi için belirli bir zaman gerektiğinden klinik yaklaşımda sıklıkla ampirik geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedaviye başlanır. Çıkan kültür sonucu ve klinik izleme göre antibiyotiklerin spektrumu daraltılır. (73) Son yıllarda mikroorganizmaların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde zamanın kısaltılması için moleküler yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile bakteri DNA'sının gösterilmesi bazı spesifik patojenler ve onların direnç mekanizmalarına özgüdür. *Staphylococcus aureus* türü için metisilin direncini göstermede *Mec-A* geni bakılması bunun bir örneğidir. (74) Ancak bu teknik VIP'den sıklıkla sorumlu olan *Pseudomonas Aeruginosa* gibi mikroorganizmaların direnç paternlerini gösterememektedir. Bu nedenle bu mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerini belirlemek için kültür gereklidir. (75) Birçok merkezde *anti-*

MRSA antibiyotiklerin erken *de-eskalasyonu* ve durdurulmasının belirlenmesinde bu yöntemler kullanılmaktadır.

2.8 Erişkinlerde VİP Önlenmesi

Öncelikle önerilen mümkün olduğunca entübasyondan kaçınılması, NİMV uygulamalarının etkinliğinin artırılmasıdır. Ekstübasyonun erken dönemde yapılarak hastaların İMV'a mümkün olduğunca az maruz kalması temel noktadır. Literatüre bakıldığında VİP'yi önlemeye yönelik pek çok girişim, uygulama ve müdahale çalışmaları mevcuttur, önleme stratejileri oluşturulmaya çalışılmıştır. Ancak bunların etkinliğinin değerlendirilebilmesi için VİP oranlarının doğru tespiti gerekir. VİP teşhis araçlarının ve kriterlerinin standart olmayışı bu önleme stratejilerinin etkinliğini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Bir diğer nokta bu önleme stratejilerinin sadece VİP oranları üzerindeki etkileri değil, hastaların mortalitesi, yoğun bakım kalış süreleri, ventilatör ile ilişkili olaylar, antibiyotik kullanım oranları, mekanik ventilasyonun süresi gibi değişkenlere olan etkilerinin de değerlendirilmesi gerekmektedir.

Entübe hastalarda VİP patofizyolojisi göz önüne alındığında aspirasyonların en aza indirilmesi için çeşitli yöntemler ve uygulamalar önerilmektedir. Aspirasyonun önlenmesinde temel noktalar arasında hastanın pozisyonu, başın elevasyonu, sedasyondan kaçınılması, subglottik sekresyonların direne edilmesi, endotrakeal tüpün kaf basıncının yirmi-otuz cm-H₂O arasında tutulacak şekilde korunması, doğru pozitif ekspiryum sonu basınç uygulamaları yer alır. (76)

Sırt üstü yani supin pozisyonun, özellikle enteral beslenme alan hastalarda aspirasyona ve pnömoni gelişimine katkıda bulunduğu gösterildiğinden yatak başının otuz ila kırk beş derece açıda tutulması önerilmektedir.(77) Endotrakeal tüpün kafının üzerinde subglottik düzeyde biriken sekresyonların aspirasyon riskini arttırdığı ve bunların sürekli ya da aralıklı aspirasyonunun VİP insidansını azalttığı yönünde çalışmalar vardır, buna uygun tasarlanan endotrakeal tüpler mevcuttur ancak maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Subglottik drenaj uygulamalarının yoğun bakım kalış süresi, antibiyotik kullanım oranları ve mortalite üzerine etkileri gösterilememiştir. (78)

Gastrik tüp ile beslenen hastalarda mide rezidüel hacminin düzenli aralıklarla ya da beslenme infüzyon hızı arttırılmadan önce izlenmesi standart bir klinik uygulamadır. Mide içeriğinin artmasıyla kusmaların ve mide içeriğinin aspirasyonunun azaltılarak pnömoni gelişiminin önlenmesi amaçlanır. Aspirasyon riski ile mide rezidü hacmi arasında korelasyon gösterilememiştir ve hastalarda bu uygulamanın kalori alımını azalttığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır. (79, 80)

Orofarinksin ve sindirim sisteminin dekontaminasyonunun üst solunum yollarının kolonizasyonunu azaltarak pnömoni insidansını azaltabileceği düşüncesi ile klorheksidin gibi antiseptiklerin kullanımı, midede absorbe olmayan yalnızca orofarinkse etki eden seçici antibiyotiklerin kullanımı, sindirim sisteminin selektif dekontaminasyonu uygulamaları mevcuttur. Klorheksidin ile yapılan çalışmalarda bu antiseptiğin aspirasyonu sonucu akciğer hasarına neden olarak mortalitenin arttığı gösterildiğinden uygulamanın güvenliği konusu tartışmalıdır. Dekontaminasyonda uygulanan antibiyotiklerin antibiyotik direncine neden olabileceği endişesi ile kılavuzlarda önerilen bir uygulama değildir. (81, 82)

Gümüş kaplı endotrakeal tüplerin VİP riskini azalttığı ve oluşumunu geciktirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır. Mortalite, yoğun bakım yatış süresi gibi parametreler üzerindeki etkisi bilinmemektedir (83). Endotrakeal tüpün kaf basıncındaki istenmeyen düşüşün izlenmesi için her sekiz saatte bir manuel olarak kaf basıncı kontrolü yapılmasının yalnızca entübasyon sonrası ya da tüp yer değiştirdiğinde bakılması ile kıyaslandığında VİP oranları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. (84) Otomatik kaf basınç monitörizasyonunun etkili olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. (85)

Probiyotikler gastrointestinal sistem florasında kolonize olan invaziv patojenleri inhibe ederek mikrobiyomu düzenleyen canlı mikroorganizmalardır. Bu ürünlerin VİP gelişimini önlediğine dair etkinlik ve güvenlik ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır o nedenle rutin kullanımda önerilmemektedir.(86, 87)

Stres ülser profilaksisinde kullanılan farmakolojik ajanların VİP gelişimi riskini arttırdıkları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.(88)

2.9 Hastane ilişkili Enfeksiyonların Önleme ve Kontrolü, Sürveyans Tanımları

Sürveyans; verilerin sürekli toplanması, toplanan verilerin analizi ve bu analizlerin sağlık sisteminin verimli hale getirilmesi, iyileştirilmesi ve ya hastalıkların kontrolü uygulamaları için gerekli kişilere ve bildirim yapan kaynaklara dağıtılmasıdır. Halk sağlığı ve epidemiyoloji terimidir. Sürveyans ile sorunun tanımlanması ve saptanması, verilerden elde edilen sonuçlar ile ilgili birimlere hızlıca geri bildirim verilmesi, sorunların kaynağının bulunarak çözüm önerileri ve hipotezler oluşturulması amaçlanır. Veriler sürekli olarak toplanıp analiz edildiğinden sadece merkezler arasında bir karşılaştırma değil aynı merkezin zaman içerisindeki durumu ile ilgili de karşılaştırma yapılması olanağı sağlar. Sürveyansın çeşitli aşamaları vardır. Verilerin toplanması ile başlar, farklı kaynaklardan gelen verilerin karşılaştırılabilirliği önemli bir sorundur, bu noktada da verilerin elde edilmesi ve aktarımı sırasında standartlar belirlenmelidir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığın önderliğinde bulaşıcı hastalıkların sürveyans ve kontrol esasları yönetmeliğince çalışmalar yürütülmektedir. Bu yönetmelikle bulaşıcı hastalıkların epidemiyolojik sürveyansı için her türlü uygun teknik araç kullanılarak sürveyans ile ilgili bilgilerin toplanmasında görevli yerel sağlık otoriteleri, ilgili diğer bakanlıklar, özel ve kamuya ait kurum ve kuruluşlar ile Sağlık Bakanlığı arasında iletişimin sağlanması ve toplanan sürveyans verilerinin ulusal ve uluslararası düzeyde paylaşılması için gerekli yöntemlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar için sürveyans, enfeksiyonları önlemenin temel bileşenidir. Etkili sürveyans yapıldığında vaka sayıları ve enfeksiyon oranları hesaplanacaktır. Bu veriler kullanılarak enfeksiyon oranlarını iyileştirmeye yönelik müdahalelerin etkinliği de değerlendirilebilir. Hastane yönetimi, kalite kontrol birimi, ilgili bölüm ve hasta bakımı yapan personele geri bildirim verilir.

Sağlık hizmeti ile ilişkili bir enfeksiyon olan VİP'nin klinik olarak tanısının koyularak tedavisinin erken dönemde başlanması klinisyenlerin üzerinde yoğunlaştığı temel nokta olmakla birlikte bu enfeksiyonların epidemiyolojisinin bilinmesi yoğun bakımlarda hasta güvenliğini arttırmaya yönelik yapılacak enfeksiyon önleme ve kontrol programlarının temelini oluşturacaktır. Bu programların temel amacı sağlık

bakımı ile ilişkili enfeksiyonun edinilmesi ve bulaşını önlemek, bunun yanısıra kullanılan cihaz ve prosedürlerle ilgili enfeksiyon riskini azaltmaktır.

2.10 VİP ve VİO Sürveyansı Arasındaki Farklar

2013 yılında yeni VİO algoritmasının Amerika Hastalık Kontrol ve Önlem Merkezi tarafından (CDC) tanıtılmasından bu yana VİO kriterleri dünya genelinde pek çok ülkede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ülkemizde yataklı tedavi kurumlarında hastane enfeksiyonları sürveyansı yönetmelik gereği enfeksiyon kontrol hekimleri ve hemşireleri tarafından yürütülmektedir. Bu veriler toplandıktan sonra Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı üzerinden bildirim yapılmaktadır. 2015 yılına kadar yayınlanan ulusal verilere bakıldığında; geleneksel VİP sürveyansı kriterleri kullanılarak raporlamanın yapıldığı görülmekte iken 2015'ten sonra ulusal VİP ve VİO hızları ayrı ayrı sunulmaktadır.

VİP tanımının karmaşık olması, subjektif kriterler içermesi, sonuçlarının uygulayan kişilere göre farklılık göstermesi, mortalite gibi önemli klinik sonuçlarla korelasyon göstermemesi, mekanik ventilatörün önemli ve morbid komplikasyonlarını içermemesi diğer önemli kısıtlılıklarıdır, geçerliliğinin, tekrarlanabilirliğinin ve verilerin yorumlanmasının sorgulanmasına neden olmuştur. Geleneksel VİP tanımında yer alan “akciğer grafisinde yeni veya progresif infiltrat”, “balgamin miktarı ve yapısında değişiklik”, “oksijenizasyonda kötüleşme” gibi yatak başı klinik kriterler subjektiftir ve sürveyansı uygulayan kişiden kişiye göre farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda farklı uygulayıcılar tarafından aynı kriterler kullanılarak VİP oranı hesaplandığında farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır ve gözlemciler arasındaki değişkenliğin yüksek olduğu gösterilmiştir. (89) VİP oranlarını saptamada gözlemciler arasında yüksek oranda değişkenliğin olması; hastaneler arası VİP oranlarını karşılaştırırken saptanan farklılıkların VİP tanımından mı yoksa uygulanan enfeksiyon kontrol yöntemlerinin farklılığından mı ayrımını yapmak mümkün olmamaktadır.

Yoğun bakımlarda ventilatörle ilgili bakım kalitesini karşılaştırırken geleneksel VİP tanımını kullanmak ne kadar geçerli önemli bir tartışma konusudur. (90) VİP kriterlerinin subjektif ve non-spesifik oluşu; VİP önleme stratejilerinin gerçekten VİP'i azaltmada etkin olup olmadığını değerlendirmede hatalı sonuçlar elde

edilmesine neden olmaktadır. Örneğin subglottik sekresyon drenajı yapan endotrakeal tüplerin kullanılması ile pulmoner sekresyonların miktarı azalmaktadır, daha az oranda VİP gelişimi öngörülmektedir ancak tek başına sekresyonların miktarı ve kıvamı kriterinin VİP'i öngörmede duyarlılığı ve özgünlüğü düşüktür. Sürveyansın yapılma amacı VİP oranlarını düşürmek olduğundan bu enfeksiyonları önleme stratejileri programlarını geliştiren kişilerde VİP oranlarının bu önlemlerle düştüğünü gösterme eğilimi vardır. Aslında fark etmeden bias oluşur. Bu nedenle sürveyans tanımında objektif kriterlerin varlığına ihtiyaç duyulmuştur.

Geleneksel tanımın kısıtlılıklarını aşmak için 2013 yılında geliştirilen Ventilatör İlişkili Olay tanımları ile öncelikle sürveyansın kapsamı genişletilmiştir. Yalnızca pnömoni değil ventilatör ayarlarındaki bozulmaya neden olabilecek diğer durumları da saptayabilecek, objektif kriterlerden oluşan, uygulanabilirliği daha kolay, otomatize sağlık kayıt sistemleri kullanılarak da raporlamalar yapmaya elverişli VİO kullanılmaya başlanmıştır. Ventilatördeki hastalarda solunumsal kötüleşmenin nedenleri arasında pnömoni dışında pulmoner ödem, ARDS, atelektazi, pulmoner tromboembolik olay vb çeşitli nedenler yer almaktadır. VİP ve VİO arasındaki en temel farklılık VİO'da radyolojik kriterin olmayışdır. VİO kriterleri ön plana ventilatör parametrelerindeki stabil dönemin ardından bozulma yani solunumsal kötüleşmenin tespitini alır, bunun üzerine eklenen kriterlerle pnömoni ya da diğer nedenler ayrıştırılmaya çalışılır. VİO algoritmasında Ventilatör İlişkili Durum (VİD) olarak tanımlanan ilk basamakta; iki temel ventilatör parametresi olan günlük minimum PEEP ve FiO2 değerlendirilir. İkinci basamak olan Enfeksiyöz ventilatör ilişkili komplikasyon (EVİK) alt kategorisi ise VİD kriterlerine ilave olarak vücut sıcaklığı, beyaz küre sayısı, antibiyoterapi başlanması kriterlerini içermelidir. Üçüncü ve son basamak olan Olası Ventilatör ilişkili pnömoni (OVİP); EVİK'e ilave olarak mikrobiyolojik olarak mikroorganizmanın gösterilmesi prensibine dayanır. Bu basamaklardaki bütün kriterler objektiftir ve CDC tarafından detaylı olarak tanımlanmıştır.

VİO sürveyansı ancak eğitimli personel tarafından etkin yapılabilir, ülkemizde bu sorumluluk genellikle hastane enfeksiyon kontrol biriminde görevli hekim ve hemşirelere aittir. Avrupa ve Amerikadaki çalışmalara bakıldığında yoğun bakımlarda görevli solunum fizyoterapistleri, enfeksiyon kontrol alanında çalışan hekim ve

hemşireler tarafından sürveyans yapıldığı görülmektedir. VİO oranları yoğun bakım türlerine göre değişkenlik gösterir, cerrahi, travma ve nöroloji yoğun bakımlarda daha yüksek oranda VİO saptanırken bu oran dahili yoğun bakımlarda daha düşük bulunmuştur.(91) Yapılan çalışmalarda VİO gelişimi; sıklıkla mekanik ventilatörün ilk iki haftası içerisinde olduğu bulunmuştur ancak risk ekstübasyona kadar devam eder. (92)

VİO alt tipleri analiz edildiğinde VİO'ların üçte birinin EVİK kriterlerini karşıladığı görülmüştür ancak bu oran yoğun bakım ünitesinin türüne değişkenlik gösterebilmektedir. VİO ile geleneksel VIP birbiri ile örtüşüyor mu diye araştırıldığında, VİO'nun Geleneksel VIP'i öngörmedeki pozitif prediktif değeri düşük olarak bulunmuştur, bu beklenen bir durumdur çünkü VİO; VIP'ten farklı tasarlanmıştır, başlı başına yeni bir bakış açısı getirmiştir ve bu tanıma nozokomiyal solunumsal kötüleşmelerin bütünü dahil edilmiştir. VİO olan hastaların mortalitelerinin de VIP saptanan hastalara göre daha yüksek olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun bir nedeninin de benzer şekilde VİO'nun klinik öneme sahip diğer durumları da içermesidir. VİO tanımının geleneksel VIP'lerin büyük bölümünü atlıyor oluşu önemli bir tartışma konusudur ve aslında VİO algoritması ile saptanan VIP'lerin solunumsal kötüleşmeye neden olan ağır pnömoni vakaları olduğu görülmüştür, bu da VİO'ların yüksek mortalitesini açıklamaktadır. Mekanik ventilatör ayarlarındaki bozulmanın varlığının klinikte ciddi kötüleşmeyi öngördüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir, VİO'nun güçlü yanlarından biri eşik olarak solunumda bozulma kanıtı olan pnömonileri belirlemesidir. Özet olarak VİO'nun daha şiddetli hastalığı olan bir hasta alt grubuna odaklandığı söylenebilir.

Epidemiyolojik çalışmalarda saptanan VIP ve VİO'ların klinikte VIP teşhisinde kullanımı yoktur ve uygun değildir. VİO; mekanik ventilatörde stabilitenin ardından iki takvim gün devam eden bozulma olduğundan ancak retrospektif olarak değerlendirilir, günlük pratikte yoğun bakımda erken teşhis ve hızlı klinik karar verme yatak başında olur ve tedavi ampirik olarak başlanmaktadır. Sürveyansın zamanla ilgili bir problemi yoktur; amacı ve yöntemi bambaşkadır. Nesnellik, tekrarlanabilirlik ve önlemeye yönelik stratejiler geliştirilmesi için morbiditeye etki eden durumların tespiti amaçlanır. Yapılan klinik çalışmalarda VİO'lara neden olan klinik nedenlere bakıldığında pnömoni (%25-40), pulmoner ödem (% 15-50), atelektazi (%10-15),

ARDS (%5-20), daha düşük oranlarda da mukus tıkaçı, pulmoner tromboembolizm, inme, transfüzyon ilişkili akciğer hasarı, ekstrapulmoner sepsis sendromları olarak bulunmuştur.(93) VİO algoritması öne sürüldüğünde ventilatör ilişkili enfeksiyonları önleme programlarının yeniden gözden geçirilmesi ihtiyacı doğmuştur. VİO'nun geniş kapsamlı oluşu bu önemleme programlarına konservatif sıvı elektrolit yönetimi, kan transüzyonu eşik değerleri, erken mobilizasyon, düşük tidal hacimli ventilasyon gibi uygulamalar dahil edilmiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli prospektif kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Araştırmanın COVID-19 hastalığı ile ilişkili olması nedeniyle Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme komisyonundan onay alınmıştır (protokol numarası 2020 – 12 – 21T09_56_32, tarih Aralık 2020).(Bkz EK-2) Ardından çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Proje no: GO/21-122, 19.01.2021 tarih, 2021/02-28 no’lu karar) (Bkz EK-3). Hedeflenen örneklem büyüklüğüne ulaşılamayacağı öngörüldüğünden çalışmanın zaman çizelgesinin genişletilmesi talep edilmiş ve Etik Kurul’un 23.02.2021 tarihli kararı ile 01.07.2020-31.12.2020 arasında yoğun bakımda yatan hastaların verileri de çalışmaya dahil edilmiştir. (bkz. EK-4) Çalışma kapsamında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı Dahili COVID-19 Yoğun Bakım ünitesinde 01.07.2020 ile 30.06.2021 tarihleri arasında yatan ve kırk sekiz satten uzun invaziv mekanik ventilatör tedavisi alan 77 hastanın verileri değerlendirilmiştir.

3.1 Hasta Özellikleri

3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1) COVID-19 dahili yoğun bakım ünitesinde 48 saatten uzun süredir İMV tedavisi alıyor olmak

2) Solunum yolu örneklerinde (nazofaringeal sürüntü, balgam, alt solunum yolu örneği) SARS-CoV-2 PCR en az bir kez pozitif olması

3.1.2 Çalışmadan Dışlama Kriterleri

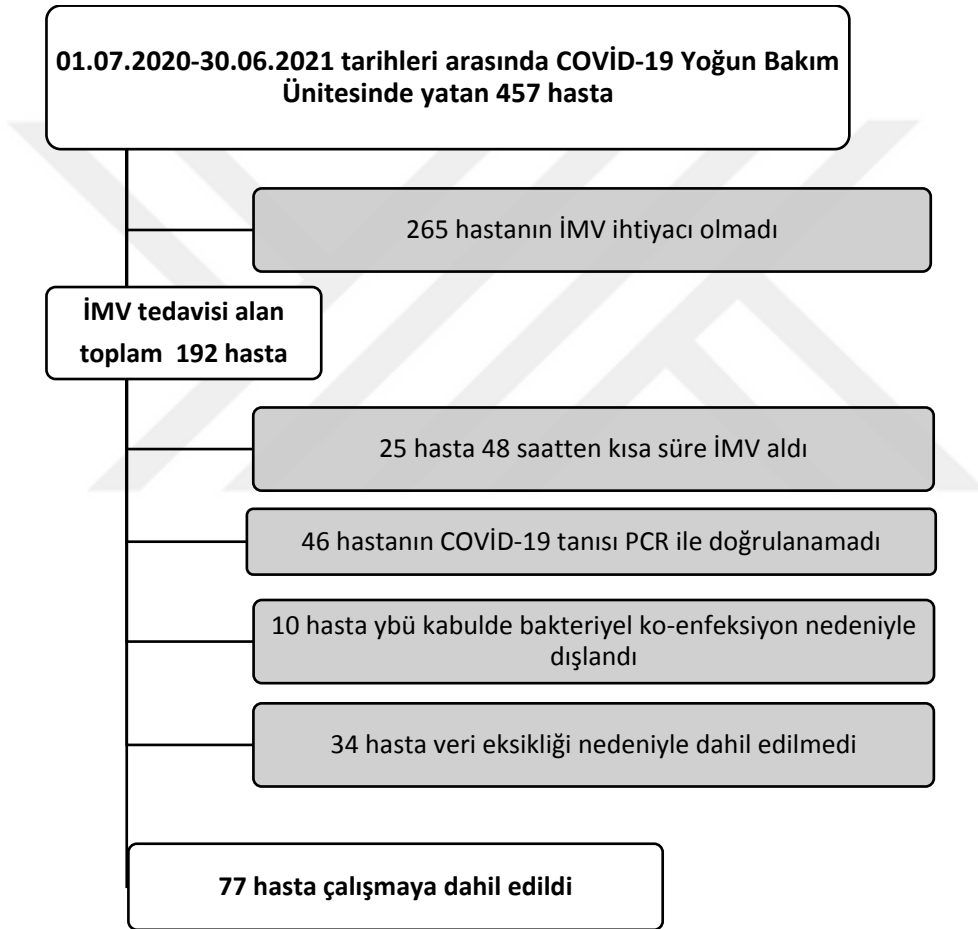
1) COVID-19 dahili yoğun bakım ünitesinde İMV tedavisi almayan hastalar

2) Solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 PCR testi negatif olan hastalar

3) YBÜ kabulde bakteriyel enfeksiyonu olan hastalar

4) Hastane bilgi yönetim sisteminden detaylı bilgisi elde olunamayan hastalar

Bu çalışmada 01.07.2020 ile 30.06.2021 tarihleri arasında COVID-19 dahili yoğun bakım ünitesinde yatan 457 hasta değerlendirilmiştir, 265 hastanın invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı olmadığından, 25 hastanın İMV’de geçirdiği süre iki günden kısa olduğundan, 46 hastanın SARS-CoV-2 PCR pozitifliği saptanmadığından, 10 hastanın YBÜ kabulde bakteriyel ko-enfeksiyonu olduğundan, 34 hastanın sistemden elde olunan bilgileri eksik olduğundan 380 hasta çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır ve toplam 77 hastanın verileri analiz edilmiştir. Çalışmanın akış diagramı şekilde gösterilmiştir.(Bkz Şekil 3.1)



Şekil 3.1 Çalışmanın Akış Diagramı

3.3 Verilerin Toplanması

Çalışmada aktif VİO ve VİP surveyansı yapılmıştır. Hacettepe Üniversitesi Yoğun Bakım Bilim Dalı İç Hastalıkları COVID-19 YBÜ’de çalışma süresi boyunca günlük olarak toplam yatan hasta sayısı ve toplam İMV’de izlenen hasta sayısı

kaydedilmiştir. Bütün hastaların verileri hazırlanmış olan standart veri toplama formlarına (Bkz EK-1) kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik bilgileri, COVID-19 hastalığının semptomlarının başlama tarihi, semptom başlangıcından hastaneye ve yoğun bakıma yatana kadar geçen süre, hastaneye yatış tarihi, yoğun bakıma yatış tarihi, entübasyon tarihi, komorbid hastalıkları, yoğun bakım yatışı öncesinde üç günden uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanıp kullanmadığı, hastanede ve yoğun bakımda toplam yatış süreleri, ekstübasyon tarihi, invaziv mekanik ventilasyon izlemi sonunda sağ ya da ölü olup olmadığı, trakeostomi ihtiyacı gelişip gelişmediği hastane bilgi yönetim sisteminden ve hasta dosyalarından elde olunarak veri toplama formuna kaydedilmiştir. Hastaların yoğun bakım yatışlarının ilk 24 saatindeki en kötü değerleri baz alınarak SOFA ve APACHE 2 skorları hesaplanıp veri toplama formuna kaydedilmiştir.

3.3.1 Mekanik Ventilatör Verileri

Yoğun bakım izlem formundan ventilatör parametreleri olan günlük minimum PEEP ve günlük minimum FİO₂ değerleri her hastada kaydedilmiştir.

3.3.2 Klinik Veriler

Bütün hastaların gün içerisindeki maksimum ve minimum vücut sıcaklığı değerleri, minimum ve maksimum kan basıncı değeri, endotrakeal sekresyonların pürülansının derecesi, vazopressör ihtiyacı gelişip gelişmediği, idrar çıkışı olup olmadığı yoğun bakım izlemleri kullanılarak kaydedilmiştir. Hastane bilgi yönetim sisteminden hastaların günlük klinik seyirleri ve enfeksiyon hastalıkları konsültasyon notları takip edilmiştir. Hastalara invaziv girişim yapılıp yapılmadığı ve girişim tarihleri, hastaların almakta olduğu antibiyoterapi ismi ve dozu, almakta olduğu steroid ismi ve dozu veri toplama formuna kaydedilmiştir, hesaplanan toplam steroid dozu Steroid Conversion Calculator (MDCalc) kullanılarak metilprednisolon (MPZ) dozuna çevrilmiştir, hastaların toplam steroid dozları MPZ cinsinden hesaplanmıştır ve karşılaştırmalar bu şekilde yapılmıştır. Günlük MPZ dozu ise aldığı toplam doz yoğun bakımda yattığı toplam gün sayısına bölünerek elde edilmiştir. Fizik muayene

bulguları hastaların günlük klinik izlem notları incelenerek veri toplama formuna kaydedilmiştir.

3.3.3 Laboratuvar Verileri

Bütün hastaların İMV’de izlendikleri süre boyunca akut faz reaktan değerleri (crp, prokalsitonin, ferritin), lökosit sayıları kaydedilmiştir. Arter kan parametreleri incelenerek ; PaO2 değeri kaydedilmiş ve PaO2/FiO2 oranı hesaplanmıştır.

Hastalarda akut böbrek hasarı olup olmadığı KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kılavuzunda tanımlanan ABH kriterleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu kılavuzda ABH üç kriterden biri ile tanımlanır;

- I) Kırk sekiz saat içerisinde serum kreatinin değerinde ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) üzerinde artışı olması
- II) Önceki yedi gün içerisinde serum kreatinin değerinin bazal değerinden 1.5-2 kat artışı
- III) Altı saatlik idrar volümünün < 0.5 ml/kg/saat olması

Hastalara yoğun bakım yatış süreleri boyunca yapılan invaziv girişimler (trakeostomi açılması, ECMO, torasentez, göğüs tüpü takılması vb.), hemodiyaliz ihtiyacı olup olmadığı kaydedilmiştir.

3.3.4 Görüntüleme Verileri

Bütün hastaların hastane yatışında çekilen Toraks BT’lerindeki COVID-19 tutulumlarının derecesi tecrübeli bir radyolog tarafından VQAS skorlama sistemi kullanılarak skorlanmıştır. Hastaların yoğun bakım yatışları sırasında çekilen bütün direkt posteroanterior akciğer grafileri ve ara dönemde çekilen Toraks BT’leri tecrübeli bir radyolog ve göğüs hastalıkları hekimi tarafından yeni gelişen infiltrasyon, infiltrasyonlarda artış, yeni oluşan kavitasyon ve pnömotoraks varlığı parametreleri olup olmadığı hastaların klinik durumları bilgisi kendilerine verilmeden değerlendirilmiştir.

3.3.5 Mikrobiyolojik Veriler

Hastaların yoğun bakım yatış süreleri boyunca gönderilen bütün mikrobiyolojik örneklerin mikroskopik incelemelerinin yarı kantitatif sonuçları ve kültür üremelerinde üreyen mikroorganizma adı, koloni sayısı ve hangi örnekte ürediği kaydedilmiştir.

3.4 Hastalarda VIP ve VİO Epizodu Değerlendirmesi

VIP ve VİO sürveyansı; deneyimli iki enfeksiyon hastalıkları uzmanı, bir göğüs hastalıkları uzmanı ve enfeksiyon kontrol hemşirelerinden oluşan bir ekip tarafından yapılmıştır. Hastaların verileri incelenerek CDC PNEU/VAP ve CDC VİO tanı algoritmaları kullanılarak değerlendirilmeler yapılmıştır. VİO sürveyansında kalite kontrol basamaklarından biri olarak hastaların verileri CDC'nin internet sitesinde yer alan NHSN VAE (*VİO*) *Calculator version 8* programına girilerek VİO gelişip gelişmediği değerlendirilmiş ve manüel sürveyans sonuçları online *calculator* kullanılarak doğrulanmıştır.

3.4.1 Pnömoni/Ventilatör İlişkili Pnömoni (PNEU/VAP) Sürveyans Kriterleri

Kırk sekiz saatin üzerinde entübe ya da trakeostomize olan hastalarda gelişen pnömonidir. Radyolojik kriterin yanısıra eşlik eden klinik ve laboratuvar kriterlerin bir arada bulunması ile tanımlanır. Bu tanımlama sisteminde hastada yalnızca klinik bulgular varsa PNÖM 1 olarak değerlendirildi. Tablo 3.1'de PNÖM 1 kriterleri detaylı açıklanmıştır. PNÖM 2 geleneksel sürveyans kriterlerinde bakteriyel veya fungal etkenlerin gösterilmesi kriteridir; BAL, PBS, plevral sıvı örneği gibi minimal düzeyde kontamine aspirat tanımına uyan mikrobiyolojik örneklerde üreme olması halinde PNÖM 2 olarak raporlama yapılmaktadır, Bizim hastalarımızda minimal kontamine örnek tanımına uyan örnekler gönderilmedi bu nedenle PNÖM 2 olarak tanımlanan hasta bulunmamaktaydı. Çalışmamızda alt solunum yolu örnekleri endotrakeal aspirat kültürü olarak gönderildi. Endotrakeal aspirat kültüründe $\geq 10^5$ cfu/ml üzerinde patojen mikroorganizma üremesi olan hastalar mikrobiyolojik kriter ile tanısı doğrulanan hastalar olarak kaydedildi.

Tablo 3.1 Klinik Sağlık Hizmeti İlişkili Pnömoni Tanı Kriterleri (PNÖM 1 kriterleri)

Radyolojik kriterler	Belirti ve bulgular
Arka arkaya çekilen iki ya da daha fazla akciğer grafisinde aşağıdaki kriterlerden en az birisinin bulunması *	Aşağıdaki kriterlerden en az biri
- Yeni gelişen ve devamlılık gösteren infiltrasyon, konsolidasyon, kavite varlığı - Progresif ve devamlılık gösteren infiltrasyon, konsolidasyon, kavite varlığı	- Başka bir nedene bağlanamayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$) - Lökopeni ($< 4000 \text{ hc/mm}^3$) ve ya lökositoz ($>12.000 \text{ hc/mm}^3$) - Yetmiş yaş ve üzeri için başka bir nedene bağlanamayan mental durum değişikliği
	ve aşağıdaki kriterlerden en az ikisi
	- Yeni gelişen pürülan balgam** ve ya balgam karakterinde değişiklik***ve ya solunum sekresyonlarında artma ve ya aspirasyon ihtiyacında artma - Yeni başlayan ve ya kötüleşen öksürük, dispne ve ya takipne**** - Fizik muayenede ral ve ya bronşial solunum sesi bulunması - Gaz değişiminde kötüleşme ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 240$), oksijen ihtiyacında artma ve ya ventilasyon ihtiyacında artma

*Alta yatan kronik kalp ya da akciğer hastalığı olmayan hastalarda yukarıdaki bulgulardan birinin kesin olarak saptandığı tek akciğer grafisi yeterlidir.

**Akciğerler, bronşlar ve ya trakeadan gelen sekresyonların mikroskopik incelemesinde küçük büyütmede ($\times 100$) yirmi beş ve üzerinde nötrfil, nun altında yassı epitel hücresi içeren sekresyonlardır.

***Balgamın rengi, kıvamı, kokusu ve miktarında değişiklik

****Erişkinlerde solunum sayısının dakikada yirmi beşin üzerinde olması

3.4.2 Ventilatör İlişkili Olay (VİO) Sürveyans Algoritması Kriterleri

CDC'nin Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı (NHSN) çalışma grubu tarafından 2013 yılında kullanıma sunulmuştur.

Üç basamaklı bir tanım algoritmasıdır.

1. Ventilatör İlişkili Durum (VİD)
2. Enfeksiyona Bağlı Ventilatör İlişkili Komplikasyon (EVİK)
3. Olası Ventilatör İlişkili Pnömoni (OVİP)

VİO algoritması sürveyans amaçlı oluşturulmuştur, klinikte hastalara tanı koyma ve hasta yönetiminde kullanılması önerilmemektedir. VİO algoritmasında olası

ventilatör ilişkili pnömoni diyebilmek için ventilatördeki stabilite ve ya iyileşme dönemini takiben solunumsal ventilatör parametrelerinde bozulma olması bunun yanı sıra enfeksiyon ya da inflamasyon bulgularının kanıtlanması ve son olarak solunum yolu enfeksiyonunun laboratuvar kriterleri sağlanmalıdır. Sırasıyla bu üç basamaktaki net kurallarla belirlenmiş kriterler sağlandığında hastada olası VİP vardır denilmektedir. Yalnızca ilk kriter sağlanır diğer kriterler sağlanmazsa hasta ilk basamakta kalır ve Ventilatör ilişkili durum (VİD) vardır olarak raporlanır.

3.5 Ventilatör İlişkili Olay (VİO) Tanımları

3.5.1 Ventilatör

Hastalarda solunumun kontrolü ve desteklenmesi amacıyla yapay bir hava yolu (oral / nazal endotrakeal veya trakeostomi tüpü) aracılığı ile hava yoluna pozitif basınç veren cihaz olarak adlandırılır. Non invaziv yollarla (burun maskesi, tam yüz maskesi, ağız-burun maske vb.) hava yoluna pozitif basınç veren ventilasyon cihazları yapay bir hava yolu (oral / nazal endotrakeal veya trakeostomi tüpü) aracılığı ile pozitif basınç uygulanmadıkça ventilatör olarak kabul edilmez. Entübasyon ve mekanik ventilasyonun başladığı gün birinci gün olarak not edilir.

3.5.2 Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı (PEEP)

Mekanik ventilatördeki hastalarda oksijenizasyonu belirleyen ve düzenleyen temel parametrelerden biridir. Sıfır ila yirmi cmH₂O aralığındaki değerlerde ayarlanabilir. Hastalardan mekanik ventilatörde kaldıkları süre boyunca günlük minimum PEEP değerleri not edilir. Ventilatördeki stabilite ya da bozulmaları gösteren iki parametreden biridir.

Günlük minimum PEEP bir takvim günü boyunca ventilatörde ayarlanan ve bir saatten uzun süre hastaya uygulanan en düşük PEEP değeridir. PEEP ayarlarını saatlik veya saatte bir kereden daha sık izleyen ve kaydeden birimler VİO surveyansının PEEP ölçütünü standart bir şekilde uygulayabilir. Ventilatör ayarlarının saatlik izlenemediği yoğun bakımlarda; günlük minimum PEEP, takvim günü boyunca ventilatörde ayarlanan en düşük PEEP değeri olarak kayıt edilir. Bir saatten uzun

korunabilen bir PEEP değeri elde olunamıyorsa , takvim günü boyunca ayarlanan en düşük PEEP değeri bu değerin ne kadar sürdürülebildiğine bakılmaksızın günlük minimum PEEP olarak kaydedilmelidir. Günlük minimum PEEP değeri sıfır ile beş arasında bir değer ise kaç olduğuna bakılmaksızın beş cmH₂O olarak kayıt edilir. Stabilite veya iyileşme döneminin ardından günlük minimum PEEP'de ≥ 3 cmH₂O'luk sürekli bir artış VİD tanısının karşılanmasında kullanılabilecek iki kriterden biri olarak tanımlanmıştır.

3.5.3 İnspire Edilen Havadaki Oksijen Fraksiyonu (FiO₂)

Ventilatörde stabilite veya iyileşme dönemini takiben günlük minimum FiO₂'de ≥ 0.20 (%20) sürekli bir artış VİD tanımını karşılamada kullanılabilecek iki kriterden biridir. Mekanik ventilatördeki hastalarda oksijenizasyonun ayarlanmasındaki bir diğer önemli parametredir. Günlük minimum PEEP ile birlikte günlük minimum FiO₂ kaydedilir. Bu iki parametredeki değerlere göre hastaların ventilatörde stabilite ya da bozulma döneminde olduğu belirlenir. Mekanik ventilatördeki hastalarda genellikle 0.30 ile 1.00 (%30 ile %100) arasında bir değerdedir. Günlük minimum FiO₂ bir takvim günü boyunca hastaya bir saatten uzun süre uygulanan en düşük FiO₂ değeridir. Günlük minimum PEEP ile benzer şekilde ventilator ayarlarını saatlik ya da saatte birden fazla kez izleyen ve kaydeden merkezler kriterleri standart bir şekilde değerlendirebilir. Ventilator ayarlarının saatlik izlenemediği durumda ; günlük minimum FiO₂, takvim günü boyunca ventilatördeki en düşük FiO₂ değeridir. Bir saatten uzun FiO₂ değeri korunabildiği gösterilemiyor ise takvim günü boyunca ayarlanan en düşük FiO₂ değeri, bu ayarın ne kadar sürdüğüne bakılmaksızın, günlük minimum FiO₂ olarak kaydedilir.

3.5.4 Ventilatörde Bazal Stabilite ya da İyileşme Dönemi

İki ve ya daha fazla takvim günü stabil kalan ve ya azalan günlük minimum PEEP ve ya FiO₂ değerleri olması ile tanımlanır. Stabilite veya iyileşme döneminin ardından günlük minimum PEEP'de 3 cmH₂O ve üzerinde sürekli bir artış ya da günlük minimum FiO₂'de 0.20 (%20) ve üzerinde süreklilik gösteren bir artış VİD tanımını oluşturan iki kriterdir.

3.5.5 Özel Durumlar

Yüksek frekanslı ventilasyon, ekstrakorporeal yaşam desteği veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) uygulanan hastalar, bu desteğin tam bir takvim günü boyunca gerçekleştiği dönemlerde VİO sürveyansı dışındadır. Yüzüstü (prone) pozisyonda konvansiyonel mekanik ventilasyonda olan hastalar ve nitrik oksit tedavisi, helyum-oksijen karışımları veya epoprostenol tedavisi alırken konvansiyonel mekanik ventilasyonda olan hastalar VİO sürveyansına dahil edilir. *APRV* (Airway pressure release ventilation) veya benzer modlardaki hastalar VİO sürveyansına dahildir. Ancak bu mod kullanılırken ventilatörde stabilite veya iyileşme dönemi ve oksijenasyonda kötüleşme dönemi yalnızca FiO2'deki değişikliklerle belirlenmelidir.

3.5.6 Olay Günü

Olay günü oksijenasyonun kötüleşmeye başladığı gündür. Başka bir ifade ile oksijenasyonda kötüleşme döneminin ilk günü olay günüdür. VİO diyebilmek için oksijenasyonun kötüleşmeye başladığı günden itibaren (olay tarihi, birinci gün) 14 günlük bir süre ile tanımlanır. Bu 14 günlük süre geçene kadar yeni bir VİO tanımlanamaz veya rapor edilemez. Günlük minimum PEEP veya FiO2'nin algoritmada belirtilen eşik değerlerin üzerine çıktığı ilk takvim günü olay günü (VİO günü) olarak tanımlanır. İki gün ve daha uzun süren stabilite ve iyileşme döneminden sonra günlük oksijenasyonda kötüleşme döneminin birinci günü VİO günüdür. “Olay günü”, tüm VİO kriterlerinin karşılandığı tarih değildir. Oksijenasyonda kötüleşme eşiklerinden birinin (PEEP veya FiO2) karşılandığı iki gün veya iki günden daha uzun olan sürenin ilk günüdür.

3.5.7 Pencere Dönemi

Olay gününün iki gün öncesi ve iki gün sonrasını içerisine alan toplam beş günlük süreye pencere dönemi adı verilir. Algoritmada EVİK basamağına geçebilmek için pencere dönemi içerisindeki bazı kriterlerin karşılanması gerekir. Bu dönemi belirlemek algoritmanın en temel noktalarından birisidir.

VİO pencere döneminin sadece 3 veya 4 gün olduğu istisnai durum hastanın olay gününün mekanik ventilatörün üçüncü ya da dördüncü günü olduğu durumdur. Çünkü mekanik ventilatörün ilk iki günü pencere dönemi içerisinde yer alamaz.

3.5.8 Mekanik Ventilasyon Epizodu

Mekanik ventilasyona en az bir tam takvim günü ara verilmesinin ardından reentübasyon ve/veya mekanik ventilasyonun tekrar başlatılması yeni bir mekanik ventilasyon epizodu olarak tanımlanır.

3.5.9 Yeni Antimikrobiyal Ajan

Mekanik ventilasyonun üçüncü takvim günü veya sonrasında ve pencere dönemi içerisinde başlatılan antimikrobiyal olarak tanımlanır.

3.5.10 Geçerli Antimikrobiyal Gün (GAG)

Hastaya VİO pencere dönemi içinde “yeni” olduğu belirlenen bir antimikrobiyal ajanın verildiği gündür. EVİK diyebilmek için VİO pencere döneminde başlanann ve ard arda dört GAG verilmesi gereklidir. Yeni bir antimikrobiyal ajanın uygulandığı günler GAG olarak sayılır. Yeni bir antimikrobiyal ajanın uygulanmadığı aradaki günler uygulamalar arasında bir takvim gününden daha fazla bir boşluk olmadığı sürece GAG olarak sayılır.

3.5.11 Pürülan Solunum Sekresyonu

Alt solunum yolu örneklerinin mikroskopik incelemesinde küçük büyütmede (x100) yirmi beşden fazla sayıda nötrofil ve ondan az sayıda yassı epitel hücresi içeren örneklerdir. Her laboratuvar yaymaları aynı şekilde raporlamayabilir. Eğer nötrofil yerine “beyaz kan hücreleri” , “polimorfonükleer löksosit” ve ya “lökosit” olarak bildiriyorsa aksi söylenmedikçe nötrofil sayısına eşit olduğu varsayılır. Eğer laboratuvar nötrofil ve yassı epitel hücreleri için kantitatif yerine yarı kantitatif sonuç bildiriyor ise laboratuardan detaylı bilgi alınması önerilmektedir.

3.5.12 Atıf Yeri

Hastanın VİO gününde yatmakta olduğu klinikdir. Yani oksijenasyonun kötüleşmeye başladığı tarihte hastanın yattığı servis veya yoğun bakım ünitesidir. Eğer hasta aynı hastanede bir servisten diğerine veya başka bir hastaneye transfer edildiği gün veya bir sonraki gün VİO gelişirse; bu VİO, transfer eden servise atfedilir. Buna transfer kuralı denir.

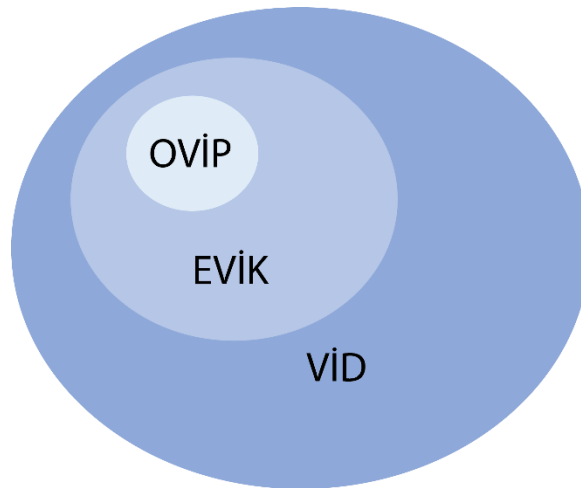
3.6 Enfeksiyöz Ventilator İlişkili Komplikasyon (EVİK)

VİD kriterlerini karşılamış olmak ve pencere dönemi içerisinde aşağıdaki iki kriterin varlığı EVİK olarak raporlanır.

1. Vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$ ve ya lökosit sayısı ≥ 12.000 hücre/mm³ veya ≤ 4.000 hücre/mm³
2. Pencere dönemi içerisinde yeni bir antimikrobiyal başlanmış ve ≥ 4 GAG boyunca antimikrobiyal tedaviye devam edilmiştir.

VİO içinde bir tanım hiyerarşisi vardır

- Bir hasta VİD ve EVİK kriterlerini karşılıyorsa EVİK olarak kaydedilir.
- Bir hasta VİD, EVİK ve OVİP kriterlerini karşılıyorsa, OVİP olarak kaydedilir.



Şekil 3.2 Ventilator İlişkili Olay Tanım Hiyerarşisi

3.7 Olası Ventilatör İlişkili Pnömoni (OVİP)

EVİK kriterlerini karşılamış olmak ve aşağıdaki üç kriterden herhangi biri olduğunda OVİK olarak raporlanır.

1. Pürülan solunum sekresyonuna gerek olmaksızın, kantitatif veya yarı kantitatif eşik değeri karşılayan aşağıdaki örneklerden birinin pozitif kültürü

- Endotrakeal aspirat, $\geq 10^5$ cfu/ml (veya karşılık gelen yarı kantitatif sonuç)
- Bronkoalveoler lavaj (BAL), $\geq 10^4$ cfu/ml (veya karşılık gelen yarı kantitatif sonuç)
- Akciğer dokusu, $\geq 10^4$ cfu/g (veya karşılık gelen yarı kantitatif sonuç)
- Korunmuş fırça örneği (PBS), $\geq 10^3$ cfu/ml (veya karşılık gelen yarı kantitatif sonuç)

2. Pürülan solunum sekresyonu (akciğer, bronşlar veya trakeadan gelen, mikroskopun küçük büyütmesinde 25 nötrofil içeren sekresyon) ve aşağıdaki örneklerden birinden kantitatif veya yarı kantitatif eşik değeri karşılamayan mikroorganizma tanımlanması

- Balgam
- Endotrakeal aspirat
- BAL
- Akciğer dokusu
- PBS

3. Aşağıdaki pozitif testlerden biri

- Plevral sıvıda tanımlanan mikroorganizma (Torasentez sırasında veya göğüs tüpünün yerleştirildiği sırada örnek alınmış olmalıdır. Kalıcı göğüs tüpünden alınan örneklerdeki üremeler anlamlı kabul edilmez.)
- Akciğer histopatolojisi, şu şekilde tanımlanır:
 - Bronşiyoller ve alveollerde apse oluşumu veya yoğun nötrofil birikimi ile konsolidasyon odakları
 - Mantarlar tarafından akciğer parankimi invazyonu kanıtı (hifler, psödohifler veya maya formları)

- Akciğer dokusunda yapılan immünohistokimyasal testler, sitoloji veya mikroskopi sonuçlarına göre aşağıda listelenen viral patojenlerle enfeksiyon kanıtı
- *Legionella* türleri için tanı testi
- Solunum sekresyonlarında *İnfluenza virüsü*, solunum sinsityal virüs, adenovirüs, parainfluenza virüsü, rinovirüs, insan metapneumovirus, koronavirüs için tanı testi

3.8 VİO Sürveyansında Kullanılan Epidemiyolojik Ölçütler

VİO sürveyansında kullanılan temel epidemiyolojik ölçütlerin hesaplanmasında kullanılan formüllerin payda kısmı için ventilatör günü ve hasta günü kullanılır. Ventilatör günü; günlük olarak her gün aynı saatte ventilatörde takip edilen hasta sayısı olarak toplanır. Günlük ventilatördeki hasta sayılarının toplanması ile ilgili döneme ait (örneğin aylık) ventilatör günü elde edilir. Eğer günlük sayımlar arasında bir hasta ventilatöre bağlanır ve ventilatörden ayrılırsa veya eksitus olduysa veya başka servis / hastaneye transfer edildiyse o hasta sayılmamalıdır. Yalnızca sayım sırasında var olan hastalar sayıma dahil edilir. Cumartesi ve pazar günleri sayım verilerinin sağlıklı bir şekilde elde edilemediği durumlarda (bu günler için günlük olarak aynı saatte sayım yapılamıyorsa); cuma'nın sayıları cumartesi'ye (bir gün sonraya); pazartesi'nin sayımları pazar'a (bir gün önceye) aynen aktarılmalıdır.

VİO sürveyansından elde edilen veriler birim, hastane, il, bölge düzeyinde ve ulusal düzeyde epidemiyolojik ölçütlerin hesaplanmasını sağlar. Epidemiyolojik ölçütler aylık, üç aylık, altı aylık ve yıllık olarak elde edilerek zaman içindeki değişimin izlenmesinde, hastane içi veya hastaneler arası ve ulusal karşılaştırmalar yapmada kullanılabilir. Hastane düzeyindeki verilerin uluslararası verilerle karşılaştırılması hem yorumlama güçlüğü hem de yürütülen sürveyansa ait yöntemsel farklılıklar nedeniyle önerilmez. Hız hesaplamalarında payda kısmında ventilatör günü, ventilatördeki hasta sayısı ve ya mekanik ventilatör epizodu sayısı yer alabilir. Paydada ventilatör günü yer aldığı birimlerde ventilatör kullanılan gün sayısı risk faktörü olarak temel alınmış ve etkisi kontrol edilmiş olur. Ventilatördeki hasta sayısı paydada yer aldığı "ne kadar çok hasta ventilatörde ise o kadar çok VİO gelişme riski vardır" mantığından hareketle ventilatördeki hasta sayısı dikkate alınmış olur.

Mekanik ventilatör günü paydada olduğunda ise ventilatördeki hasta sayısının yanı sıra yeniden entübasyonlar ile mekanik ventilasyonun hastalarda yeniden başlatılmasının getirmiş olduğu risk ele alınmış olmaktadır.

3.9 İstatistik Analiz

Demografik özellikler ve klinik parametreler ile ilgili değişkenler tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistikler kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler için sıklıklar ve sayısal değişkenler için normal dağılıma uygun ise ortalamalar $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uygun değil ise ortanca (min-max) değerleri belirtilmiştir. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenler için non-parametrik testler kullanılmıştır. Alt grup analizlerinin değerlendirilmesinde değişkenler kategorik ise Ki-kare testi, sayısal ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmalarda $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Uyum analizleri Cohen kappa analiz yöntemi ile yapılmıştır. Epidemiyolojik analizler için *OpenEpi Calculator* kullanılmıştır. Çalışmada yapılan istatistiksel analizlerin hazırlanmasında SPSS 23.0 paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik ve Klinik Verileri

Bu çalışmada 01.07.2020 ile 30.06.2021 tarihleri arasında İç Hastalıkları COVID-19 yoğun bakım ünitesinde yatan ve kırk sekiz satten uzun İMV tedavisi alan toplam 77 hastanın verileri analiz edilmiştir. Hastaların tamamının solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 PCR (Bioeksen R&D Technologies Ltd, Türkiye) pozitifdir ve yoğun bakım kabul nedenleri COVID-19 pnömonisi nedenli solunum yetmezliğidir.

Hastaların demografik verilerine bakıldığında; 52 (% 67.5)'si erkekti. Yaş ortalaması ($\pm$ SS) 68.7 ± 13 yıl olarak belirlendi. Hastaların beden kitle indeksi ortalama (min-maks) 26 (19-49) olarak bulundu.

Altta yatan hastalıkları analiz edildiğinde; Charlson komorbidite indeksleri ortalama (min-maks) 4 (0-10) olarak bulundu. Hastalarda sık görülen komorbiditeler Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Hastaların COVID-19 semptomlarının başlangıcından hastaneye yatışına kadar geçen süre; ortalama 4 (0-13) gündür. Semptom başlangıcından yoğun bakım yatışına kadar geçen süre; ortalama 7 (1-21) gündür. Hastaların hastane başvurusu sırasında çekilen Toraks BT'lerinin COVID-19 tutulum dereceleri VQAS skorumlama sistemi kullanılarak hesaplandığında ortalama 17 (2-25) puan olarak bulundu. Yoğun bakım yatışı öncesinde üç günden uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanan 21 (%27.3) hasta mevcuttu.

Tablo 4.1 Demografik ve Medikal Bilgilerin Analizi

Demografik ve medikal veriler	N:77 hasta
Cinsiyet, E/K	52/25
Yaş , yıl **	68.7±13
BKİ ***	26.0 (19-49)
Komorbiditeler	
Esansiyel Hipertansiyon *	45 (58.4)
Kardiyovasküler Hastalık *	35 (45.5)
Tip 2 Diabetes Mellitus *	30 (39.0)
Kronik Böbrek Hastalığı*	11 (14.3)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı *	9 (11.1)
Primer Akciğer Kanseri*	7 (9.1)
Astım *	5 (6.5)
Geçirilmiş Serebrovasküler Olay *	5 (6.5)
Hipotiroidi *	4 (5.2)
Bağ Dokusu Hastalığı *	4 (5.2)
Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) ***	4.0 (0-10)
YBÜ Yatışı Öncesi Antibiyoterapi Kullanımı***	21 (27.3)
Süreler	
Semptom Başlangıcından Hastane Yatışına Kadar Geçen Süre, gün ***	4 (0-13)
Semptom Başlangıcından Yoğun Bakım Yatışına Kadar Geçen süre, ***	7 (1-21)
Toraks BT COVID-19 tutulum skoru ***	17 (2-25)

*Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterilmiştir

**Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ± SS ile gösterilmiştir

***Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca, (min-max) ile gösterilmiştir

BKİ: Beden Kitle İndeksi, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, BT: Bilgisayarlı Tomografi, COVID-19: Koronavirüs hastalığı 19, VQAS: *Virginia Quality Assurance Screening*, SS:Standart Sapma

4.2 Hastaların Yoğun Bakım Verileri

Hastaların yoğun bakım yatış süreleri ortanca 24 (5-166) gün olarak bulundu. Hastane yatış süreleri ise ortanca 28 (5-166) gündü. Yoğun bakımın ilk 24 saatindeki en kötü parametreleri baz alınarak hesaplanan skorlarına bakıldığında; SOFA skoru ortanca (min-max) 5 (0-13) puan, APACHE-II skoru ortanca 12 (3-34) puandı. Hastaların ilk mekanik ventilator epizodları incelendiğinde; İMV’de toplam kalış

süreleri ortalama 14 (3-77) gündü, hastalar hastane yatışının ortalama 5. (0-39) gününde entübe oldular. Yoğun bakım yatışlarının ise ortalama 2. (0-19) gününde entübe oldular. Toplam 10 (%13) hasta ekstübe edildikten ve yirmi dört saatten uzun ekstübe kaldıktan sonra 2. kez entübe edilmiş ve ikinci bir İMV epizodu yaşadı. Uzamış entübasyon nedeni ile toplam 13 (% 16.9) hastaya yoğun bakım izlemi sırasında trakeotomi açıldı. Hastaların yoğun bakımda aldıkları toplam metilprednizolon dozu ortalama 602 (80-6737) mg, günlük metilprednizolon dozu ise ortalama 25.1 (3-180) mg olarak bulunmuştur. Tablo 4.2’de hastaların yoğun bakım verilerinin analizi özetlenmiştir.

Tablo 4.2 Hastaların Yoğun Bakım Verilerinin Analizi

Yoğun Bakım parametreleri	N:77 hasta
Toplam YBÜ yatış süresi, gün **	24 (5-166)
Kabulde SOFA skoru **	5 (0-13)
Kabulde APACHE-II skoru **	12 (3-34)
MV parametreleri	
İMV’de kalış süresi, gün **	14 (3-77)
İMV günü, yoğun bakımın kaçınıcı günü, gün **	2 (0-19)
İMV günü hastane yatışının kaçınıcı günü, gün **	5 (0-39)
İkinci İMV epizodu *	10 (13)
Trakeostomi ihtiyacı *	13 (16.9)
Kortikosteroid dozu	
YBÜ’de alınan toplam MPZ dozu, mg **	602 (80-6737)
YBÜ’de alınan günlük MPZ dozu, mg **	25.1 (3-180)

*Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterilmiştir

**Devamlı değişkenler normal dağılım göstermiyorsa ortalama, (min-max) olarak gösterilmiştir

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru, APACHE-II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II, İMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon, MPZ: Metilprednizolon

4.3 Yoğun Bakımda Gelişen Komplikasyonlar ve Mortalite

Komplikasyonlar incelendiğinde; 13 (%16.9) hastada yoğun bakım yatışı sırasında pnömotoraks geliştiği saptandı ve pnömotoraks gelişen 13 hastanın 11(%84.6)’ine göğüs tüpü takıldı. Hastaların 66 (%85.7)’sında yoğun bakım yatışı sırasında akut böbrek hasarı gelişti. Hemodiyaliz ihtiyacı olan 11(%14.2) hasta mevcuttu. Hastaların 30 günlük mortalitesi %53.2, hastane mortalitesi ise %76.6 bulundu. Hastaneden eve taburcu olabilen 18 (% 23.4) hasta mevcuttu. Trakeostomi

açılarak trakeostomi ile eve taburcu edilen 6 (%7.8) hasta vardı. Tablo 4.3'te yoğun bakımda gelişen komplikasyonlar ve mortalite verilerinin analizi gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Yoğun Bakımda Gelişen Komplikasyonlarının ve Mortalite Verilerinin Analizi

Komplikasyonlar	N (%)
Akut Böbrek Hasarı gelişimi	66 (85.7)
Pnömotoraks gelişimi	13 (16.9)
Göğüs Tüpü varlığı	11 (14.2)
Taburculukta trakeostomi ihtiyacı	6 (7.7)
Mortalite verileri	N (%)
30 günlük mortalite	41 (53.2)
Hastane mortalitesi	59 (76.6)

4.4 Geleneksel VİP Sürveyansı Verileri

Çalışma süresi olan bir yıl boyunca toplam ventilatör günü 2435 gündür. Çalışmamızda VİP insidansı 1000 ventilatör gününde 13.55 olarak bulundu. Değerlendirilen hastaların 33'ünde (%42.8) PNEU/VAP kriterlerine göre VİP saptandı. VİP olan 33 hasta'nın 21 (%63.6)'inde tanı mikrobiyolojik olarak konfirme edildi. Mikrobiyolojik olarak tanısı konfirme edilen 21 hastanın tamamında alt solunum yolu örneği olarak endotrakeal aspirat kültürü gönderildi, $\geq 10^5$ cfu/ml patojen mikroorganizma üremesi olduğunda anlamlı kabul edildi. Tanısı mikrobiyolojik olarak konfirme edilemeyen 12 hastanın 5'inde endotrakeal aspirat kültüründe üreme olmadı, 7 tanesinde alt solunum yolu örneği gönderilmedi.

VİP saptanan hastaların demografik verileri incelendiğinde %72.7'si erkekti. Yaş ortalamaları ortalanca 68 (41-83) yıldır. Beden kitle indekslerine bakıldığında ortalanca 25 (20-34) olarak bulundu. VİP saptanan hastalarla saptanmayan hastaların verileri karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet ve BKİ'leri arasında anlamlı fark bulunmadı. VİP saptanan hastaların komorbiditelerine bakıldığında; Charlson komorbidite skoru ortalanca 4 (0-8) puandı, en sık eşlik eden ek hastalıkların sırasıyla Hipertansiyon, Tip 2 DM ve Kardiyovasküler hastalıklar olduğu görüldü. Şekil 4.1'de VİP gelişen hastalarda görülen komorbiditeler gösterilmiştir.



Şekil 4.1 VIP Saptanan Hastalarda Komorbiditelerin Görülme Sıklığı

VİP gelişen hastaların yoğun bakımda yatış süreleri 25 (10-166) gün olarak bulundu. Hastalar hastaneye yatışlarının ortalama 6. (1-39) gününde, yoğun bakım yatışlarının ortalama 2.(1-10) gününde entübe oldular. COVID-19 semptomlarının başlangıcından hastaneye yatana kadar geçen süreleri ortalama 4 (0-10) gün, yoğun bakıma yatana kadar geçen süre 6 (1-21) gün olarak bulundu. 3 hastada iki İMV epizodu saptandı. VİP gelişen hastaların 30 günlük mortalitesi %51.2, hastane mortalitesi ise %84.8 olarak bulundu. Komplikasyonlar incelendiğinde hastaların %87.9’unda ABH gelişti, 9 (%27.2) hasta pnömotoraks oldu, bunların 7’sine göğüs tüpü takıldı. Tablo 4.4’de VİP gelişen hastaların özellikleri analiz edilmiştir.

Tablo 4.4 VİP Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Analizi

	VİP (+) (n:33)	VİP(-) (n:44)	P değeri
Demografik veriler			
Erkek cinsiyet, n (%)	24 (72.7)	28 (63.6)	.399
Yaş, yıl, ortalama (min-max)	68 (41-83)	70 (39-92)	.881
BKİ, ortalama (min-max)	25 (20-34)	26 (19-49)	.411
Komorbiditeler			
Esansiyel HT, n(%)	20 (60.6)	25 (56.8)	.739
Tip 2 DM , n(%)	13 (39.3)	17(38.6)	.946
Kardiyovasküler hastalık, n(%)	15 (45.4)	20 (45.4)	1.00
Malignite , n(%)	8 (24.2)	9 (20.4)	.691
KOAH, n(%)	3 (9.0)	6 (13.6)	.725
Astım, n(%)	3 (9.0)	2 (4.5)	.646
Kronik Böbrek Hasarı, n(%)	3 (9.0)	8 (18.1)	.335
Charlson komorbidite indeksi, ortalama (min-max)	4 (0-8)	4.5 (0-10)	.294
COVID-19 parametreleri			
Semptom başlangıcından hastane yatışına kadar geçen süre, gün, ortalama (min-max)	4 (0-10)	4 (0-13)	.406
Semptom başlangıcından YBÜ yatışına kadar geçen süre, gün, ortalama (min-max)	6 (1-21)	7 (1-16)	.938
YBÜ yatışı öncesi antibiyoterapi kullanımı, n(%)*	5 (15.2)	16 (36.3)	.039
Toraks BT skoru**	17 (2-25)	17 (2-25)	.824
YBÜ skorları			
SOFA Skoru, ortalama (min-max)	4 (0-11)	5 (1-13)	.579
APACHE-II Skoru ortalama (min-max)	12 (5-23)	12.5 (3-34)	.985
Kortikosteroid tedavisi			
Toplam MPZ dozu, mg, ortalama(min-max)	802 (80-1920)	464 (160-6737)	.228
Günlük MPZ dozu, mg, ortalama(min-max)	31.6 (3-81)	25.1 (4-180)	.996

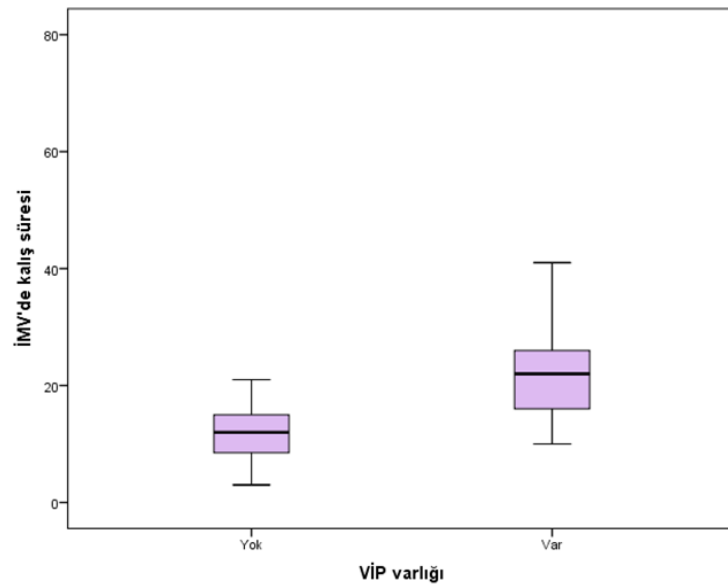
	VİP (+) (n:33)	VİP(-) (n:44)	P değeri
Süreler			
Hastanede toplam yatış süresi, gün	32 (14-166)	26 (5-106)	.127
YBÜ’de toplam yatış süresi, gün	25 (10-166)	23 (5-99)	.284
İMV’de toplam kalış süresi, gün	22 (10-48)	12 (3-77)	<0.001
2. İMV epizodu	3 (9.1)	7 (15.9)	.532
Mortalite			
Otuz günlük mortalite, n(%)	17 (51.5)	24 (54.5)	.792
Hastane çıkışı mortalite, n(%)	28 (84.8)	31 (70.5)	.140
Komplikasyonlar			
ABH, n (%)	29 (87.9)	37 (84.1)	.749

* Yoğun bakım yatışı öncesi üç günden uzun süreli geniş spektrumlu antibiyoterapi kullanımı

**Virginia Quality Assurance Screening kullanılarak hesaplanmıştır.

VİP: Ventilatör ilişkili Pnömoni, BKİ: Beden Kitle İndeksi, ABH: Akut Böbrek Hasarı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 19, BT: Bilgisayarlı Tomografi, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, MPZ: Metilprednizolon, SOFA: Ardışık Organ Değerlendirme Skoru, APACHE-II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II, İMV: İnvasif Mekanik Ventilatör

VİP gelişen hastaların İMV’de kalış sürelerinin gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü. VİP gelişenlerde İMV’de kalış süresi ortalama 22 (10-48) gün, gelişmeyenlerde ise bu süre ortalama 12 (3-77) gündü. Şekil 4.2’de bu ilişki kutu grafik ile gösterilmiştir. Hastalarda VİP ; mekanik ventilatörün ortalama 11. (4-25) gününde geliştiği saptandı. VİP geliştiği gün hastaların yoğun bakım skorları tablo 4.5’te özetlenmiştir. VİP geliştiği gün hastaların %63.6’ si septik şok tablosundaydı.



Şekil 4.2 VİP Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda İMV’de Kalış Süresi

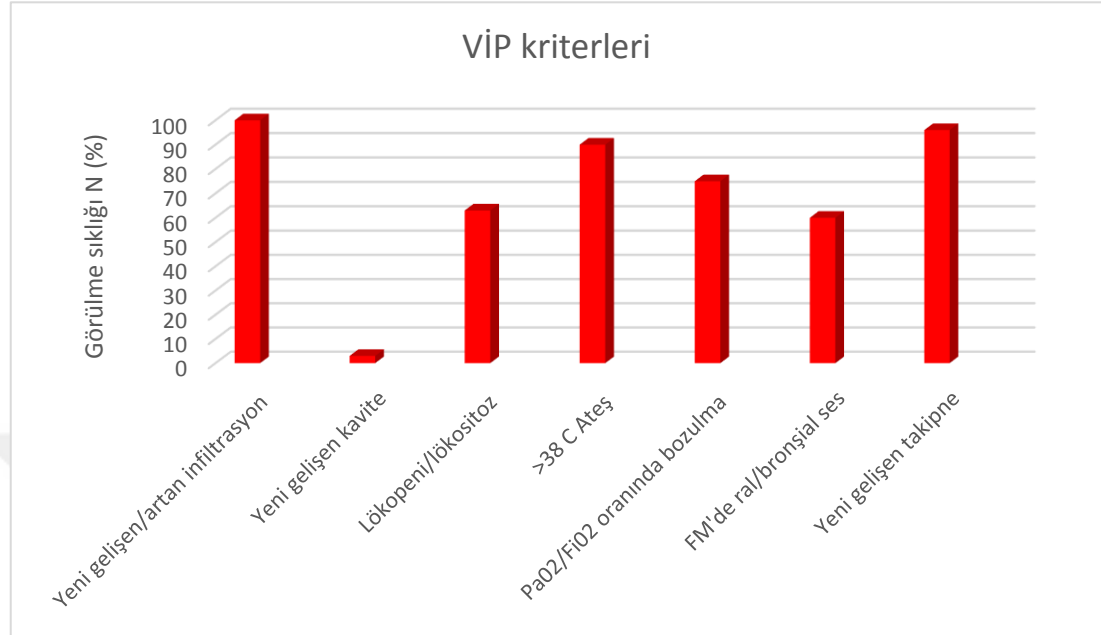
Tablo 4.5 VİP Günü Verileri

	N (%)
SOFA skoru, ortanca(min-max)	10 (3-17)
APACHE II skoru, ortanca (min-max)	19 (7-32)
CPIS skoru, ortanca (min-max)	7 (4-10)
İMV günü, ortanca (min-max)	11 (4-25)
Hastane günü, ortanca (min-max)	16 (8-43)
Septik şok varlığı n (%)	21 (63.6)

CPIS: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru, İMV: İnvaziv Mekanik Ventilator, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru, APACHE-II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II

PNÖM 1 kriterlerine göre VİP saptanan hastaların bulgularının görülme sıklığı analiz edildiğinde; 33 hastanın tamamında “yeni gelişen ya da artan infiltrasyon” radyolojik kriteri saptandı, sadece 1 hastada ek olarak “yeni gelişen kavite” kriteri mevcuttu. PNÖM1 tanımına göre en az biri bulunması gereken klinik kriterlerden; $>38^{\circ}\text{C}$ ateş 30 (%90.9) hastada, lökopeni/lökositoz ($\text{wbc} > 12$ bin, < 4 bin) varlığı 21 (%63.6) hastada saptandı. En az iki tanesi olması gereken klinik kriterler analiz edildiğinde; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranında bozulma/oksijen ihtiyacında artış kriterini sağlayan 25 (%75.7) hasta, fizik muayenede ral/bronşial ses işitilen 20 (%60.6) hasta, yeni

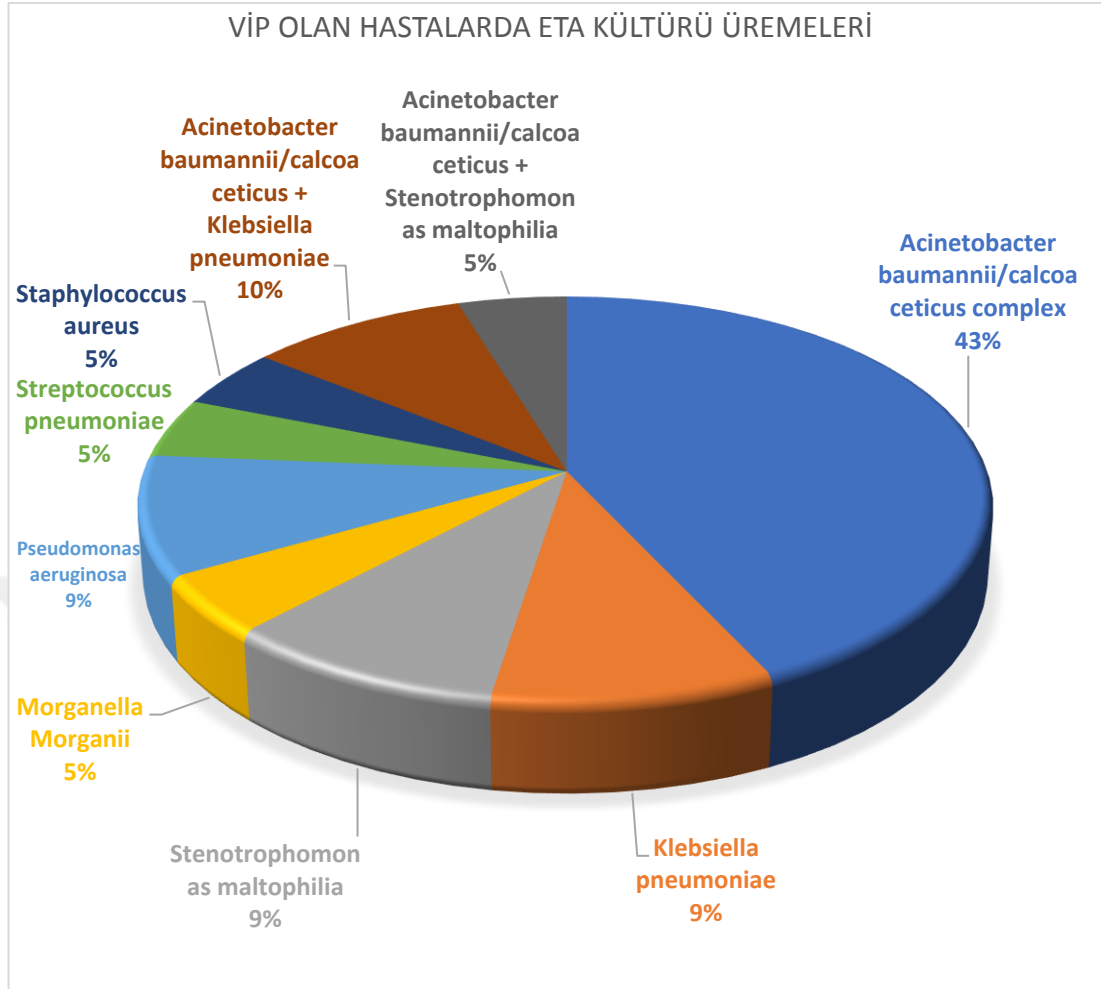
gelişen takipnesi (solunum sayısı >25/dak) olan 32 (%96.9) hasta saptandı. Şekil 4.3’de VIP kriterinin dağılımı analizi özetlenmiştir.



Şekil 4.3 VIP Sürveyans Kriterlerinin Dağılımı Analizi

4.5 VIP Gelişen Hastaların Mikrobiyolojik Verileri

VIP pencere dönemi; VIP olarak tanımlanan günden iki takvim günü öncesi ve iki takvim günü sonrasını kapsayan beş günlük dönemdir. VIP pencere döneminde; mikrobiyolojik olarak tanısı konfirme edilen 21 hastada üreyen patojen mikroorganizmaların dağılımı verileri analiz edildiğinde gram negatif patojenlerin 19 (%90.4) hastada ürediği görüldü. 21 hastanın 3 (%14.2)’ünde ETA kültüründe iki farklı patojen mikroorganizma üredi. VIP gelişen 33 hastadan; 5 (%23.8)’inde ETA kültüründe üreme olmadı. 7(%33.3) hastadan ise VIP periyodunda ETA kültürü örneği gönderilmemişti.



Şekil 4.4 VİP Saptanan Hastalarda Endotrakeal Aspirat Kültüründe Patojenlerin Üreme Sıklığı

Kültürde üreyen mikroorganizmaların dağılımları incelendiğinde;

Acinetobacter baumannii/calcoaceticus complex üremesi olan 9 hasta, *Klebsiella pneumoniae* üremesi olan 2 hasta, *Stenotrophomonas maltophilia* üremesi olan 2 hasta, *Morganella Morganii* üremesi olan 1 hasta, *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olan 2 hasta, *Streptococcus pneumoniae* üremesi olan 1 hasta, *Staphylococcus aureus* üremesi olan 1 hasta, *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* + *Klebsiella pneumoniae* üremesi olan 2 hasta, *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* + *Stenotrophomonas maltophilia* üremesi olan 1 hasta saptandı. *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* complex üremesi olan 10 hastadan gönderilen antibiyotik duyarlılık testlerinin sonucunda 10 hastanın tamamında patojenin Karbapenem, Piperasilin-tazobaktam, Kinolona dirençli olduğu, 6 (%60) hastanın Sefepim dirençli olduğu görüldü. *Klebsiella pneumoniae* üremesi olan 5 hastada antibiyotik duyarlılığı

çalışılmıştı, bu 5 hastanın 4 (%80)'ünde *ESBL* (Extended spectrum beta-lactamase) pozitif ve 4 (%80)'ünün Karbapenem ve Piperasilin Tazobaktam'a dirençli oldukları görüldü. *Staphylococcus aureus* üremesi olan hastanın *MRSA* (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) pozitif olduğu görüldü.

4.6 Ventilatör İlişkili Olay (VİO) Sürveyansı Verileri

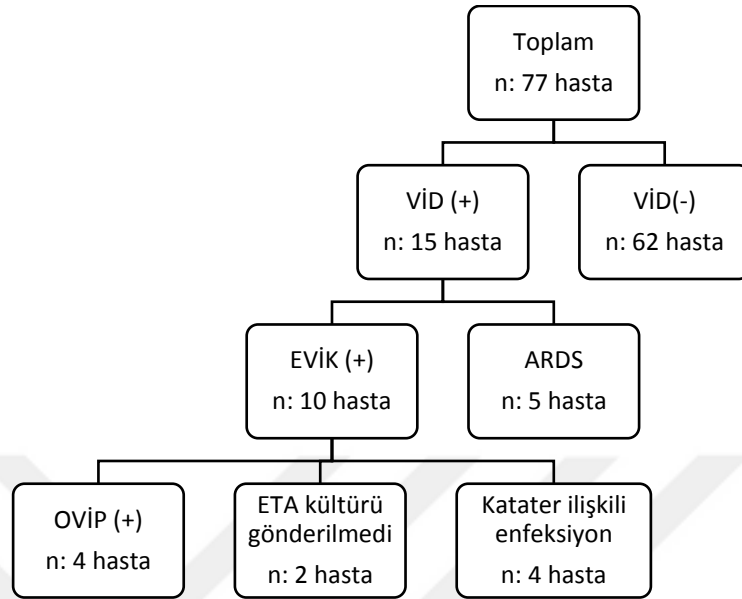
VİO insidansı 1000 ventilatör gününde 6.16 olarak bulundu. Çalışmamızda VİO gelişen toplam 15 (%19.5) hasta vardı. VİO alt kategorilerine göre hasta sayılarına bakıldığında 15 hastanın tamamı tanım gereği ilk basamak olan Ventilatör ilişkili durum (VİD) olarak saptandı. VİD gelişen hastaların izlemlerinde;

10 (%66.6) hasta Enfeksiyöz ventilatör ilişkili komplikasyon (EVİK) basamağı kriterlerini karşıladı. EVİK olarak tanımlanan 10 hastanın 4 (%40)'ünde ETA kültüründe $\geq 10^5$ cfu/ml patojen mikroorganizma üremesi olduğundan hastalar Olası Ventilatör ilişkili pnömoni (OVİP) basamağına ilerledi.

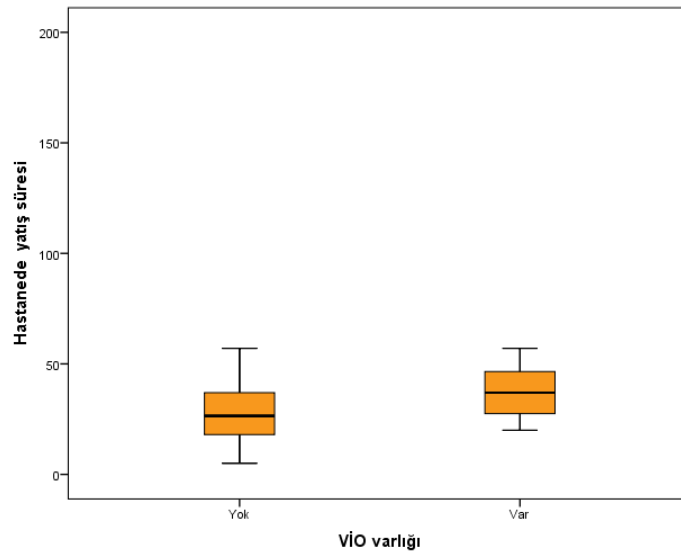
VİD gelişen 15 hastanın 10'u EVİK basamağına ilerledi. EVİK kriterlerini sağlayamayan 5 hastaya bakıldığında bu hastaların tamamında ağır ARDS mevcuttu, ventilatör parametrelerinde bozulmanın nedeni ağır ARDS tablosu olarak değerlendirildi. EVİK olan 10 hastanın 4'ü ETA kültüründe patojen mikroorganizma üremesi olması nedeniyle OVİP basamağına ilerledi. OVİP olarak değerlendirilmeyen 6 hasta incelendiğinde; 4 hastada katater ilişkili enfeksiyon saptandı, 2 hastada ETA kültürü örneği gönderilmemişti, ancak bu hastalar klinik VİP kriterlerini sağladılar. Şekil 4.5'te VİO alt kategorilerine göre hasta sayıları ve hastaların özellikleri açıklanmıştır.

VİO gelişen 15 hastanın kadın/erkek oranı 2/13 olarak bulundu. VİO gelişen hastaların yaşları ortanca 65 (41-83) yıldır. BKİ'leri ortanca 26 (21-32) puandır. YBÜ kabuldeki SOFA skorları ortanca 3 (0-11) puan, APACHE II skorları 11 (5-18) puan olarak hesaplandı. VİO gelişen hastalarda Hipertansiyon, Tip 2 DM ve Kardiyovasküler hastalıklar ilk üç sıradaki komorbiditeler olarak bulundu. Charlson komorbidite indeksleri ortanca 4 (0-8) puandır. Hastaların Toraks BT'lerinin başlangıçtaki COVID-19 tutulum VQAS skorları ortanca 11 (2-25) puan olarak bulundu. Çalışmamızda VİO gelişen hastaların hastanede kalış süreleri ortanca 37 (20-57) gün, VİO gelişmeyenlerde ortanca 26.5 (5-166) gündü, aradaki fark istatistiksel

olarak anlamlı bulundu. Şekil 4.5'te VİO varlığı ile hastanede yatış süresi arasındaki ilişki gösterilmiştir.



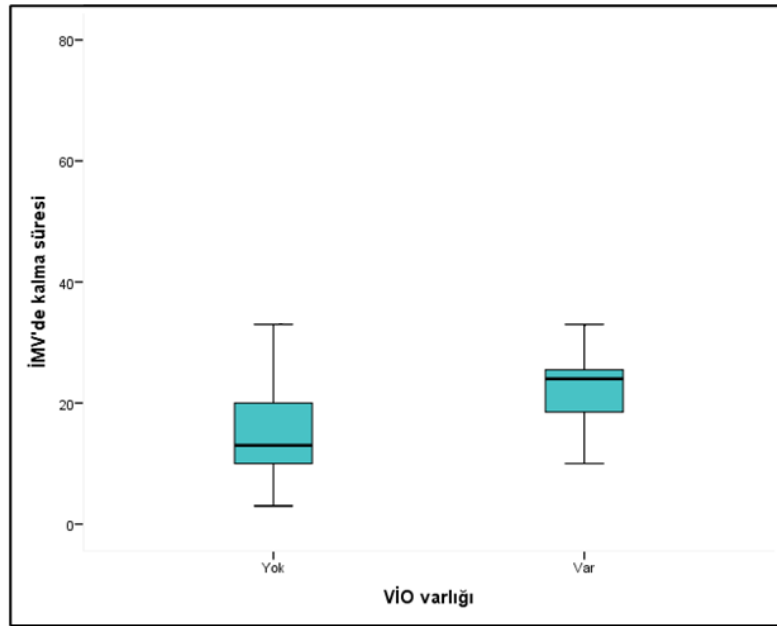
Şekil 4.5 VİO Alt Kategorilerine Göre Hasta Sayıları



Şekil 4.6 Ventilatör İlişkili Olay (VİO) Varlığı ile Hastanede Kalış Süresi Arasındaki İlişki

VİO gelişen hastaların YBÜ’de yatış süresi ortalanca 28 (10-49) gündür, COVID-19 semptomlarının başlangıcından hastane yatışına kadar geçen süreler bakıldığında ortalanca 4 (0-7) gün, yoğun bakım yatışına kadar geçen süre ortalanca 7 (1-15) gün olarak bulundu. VİO gelişen hastaların İMV’de kalma süreleri ortalanca 24 (10-

38) gün, VİO gelişmeyenlerde bu süre ortalama 13 (3-77) gün, VİO gelişen hastalarda İMV’de kalış süreleri daha uzundu, VİO gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Şekil 4.7’de VİO varlığı ile İMV’de kalış süresi arasındaki ilişki gösterilmiştir. VİO gelişen hastaların 30 günlük mortalitesi %40, hastane mortalitesi %80 olarak bulundu. Hastalarda en sık komplikasyon %73.3 ile ABH varlığı idi.



Şekil 4.7 VİO gelişen ve gelişmeyen hastalarda İnvaziv Mekanik Ventilator (İMV)’de kalış süresi

Tablo 4.6 VİO Gelişen Hastaların Demografik ve Klinik Verilerinin Analizi

	VİO (+) (n: 15)	VİO (-) (n: 62)	<i>P değeri</i>
Demografik veriler			
Erkek cinsiyet, n(%)	13 (86.7)	39 (62.9)	.123
Yaş, yıl, ortalama (min-max)	65 (41-83)	70.5 (39-92)	.247
BKİ, ortalama(min-max)	26 (21-32)	26 (19-49)	.756

Komorbiditeler			
Esansiyel HT, n(%)	6 (40)	39 (62.9)	.106
Tip 2 Diabetes Mellitus, n(%)	4 (26.7)	26 (41.9)	.277
Kardiyovasküler hastalık, n(%)	5 (33.3)	30 (48.4)	.293
KOAH, n(%)	0 (0)	9 (14.5)	.116
Astım, n(%)	0 (0)	5 (8.1)	.576
Kronik Böbrek Hasarı, n(%)	1 (6.7)	10 (16.1)	.681
Charlson komorbidite indeksi, ortanca(min-max)	4 (0-8)	5 (0-10)	.148
COVID-19 parametreleri			
Semptom başlangıcından hastane yatışına kadar geçen süre, gün ortanca (min-max)	4 (0-7)	4 (0-11)	.425
Semptom başlangıcından yoğun bakım yatışına kadar geçen süre, gün ortanca (min-max)	7 (1-15)	6 (1-21)	.632
YBÜ yatışı öncesi antibiyoterapi kullanımı	2 (13.3)	19 (30.6)	.215
Toraks BT skoru	11 (2-25)	19 (2-25)	.067

VİO: Ventilatör İlişkili Olay, BKİ: Beden Kitle İndeksi, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, COVID 19: Koronavirüs Hastalığı 19, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, BT: Bilgisayarlı Tomografi

Tablo 4.7 VİO gelişen hastaların Yoğun Bakım Verilerinin Analizi

	VİO (+) (n: 15)	VİO(-) (n: 62)	P değeri
YBÜ parametreleri			
SOFA skoru, ortanca (min-max)	3 (0-11)	5 (1-13)	.094
APACHE II skoru, ortanca (min-max)	11 (5-18)	12.5 (3-34)	.245
Kortikosteroid tedavisi			
Toplam MPZ dozu, mg ortanca(min-max)	885 (248-2668)	578.5 (80-6737)	.286
Günlük MPZ dozu, mg ortanca (min-max)	39.1 (11-103)	25.1 (3-180)	.949
Süreler			
Hastanede toplam yatış süresi, gün ortanca (min-max)	37 (20-57)	26.5 (5-166)	0.039
YBÜ’de toplam yatış süresi, gün, ortanca (min-max)	28 (10-49)	23 (5-166)	.161
İMV’de toplam kalış süresi, gün ortanca (min-max)	24 (10-38)	13 (3-77)	0.009

Komplikasyonlar			
ABH, n(%)	11 (73.3)	55 (88.7)	.210
Pnömotoraks, n(%)	1 (6)	4 (6.5)	.846
Mortalite			
Otuz günlük mortalite, n(%)	6 (40)	35 (56.5)	.252
Hastane mortalitesi, n(%)	12 (80)	47 (75.8)	.514

VİO: Ventilatör İlişkili Olay, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği

Değerlendirme Skoru, APACHE-II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II, MPZ:

Metilprednizolon, İMV: İnvaziv Mekanik Ventilatör, ABH: Akut Böbrek Hasarı

4.7 VİO Olay Günü Verileri

Hastalarda VİO saptanan gün olay günü olarak isimlendirilmektedir. VİO gelişen hastalar detaylı incelendiğinde VİO; İMV'ün ortanca 14. gününde geliştiği bulundu. Olay günü yoğun bakım skorları hesaplandığında SOFA skoru ortanca 10 puan, APACHE-II skorları ortanca 18 puan, CPIS skoru ortanca 5 puan olarak hesaplandı. Olay günü VİO gelişen 15 hastanın 12 (%80)'sine septik şok eşlik etmekteydi. Hastaların olay günü ventilatör parametreleri analiz edildiğinde; PEEP değeri ortanca 10, FiO2 değeri ise ortanca 70 olarak bulundu. Olay günü PaO2/FiO2 oranları ortanca 72 olarak hesaplandı. Tablo 4.8'de VİO gelişen hastalarda olay günü yoğun bakım parametrelerinin analizi gösterilmiştir.

Tablo 4.8 VİO Olay Günü Verileri

	N(%)
SOFA skoru, ortanca(min-max)	10 (5-16)
APACHE II skoru, ortanca (min-max)	18 (7-34)
CPIS skoru, ortanca (min-max)	5 (3-10)
İMV günü, ortanca (min-max)	14 (3-32)
Septik şok varlığı n (%)	12 (80)
PEEP, ortanca (min-max)	10 (5-16)
FiO2, ortanca (min-max)	70 (35-100)
PaO2/FiO2	72 (60-194)

SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru, APACHE-II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık

Değerlendirmesi Skoru II, CPIS: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru, İMV: İnvaziv Mekanik Ventilatör, PEEP:

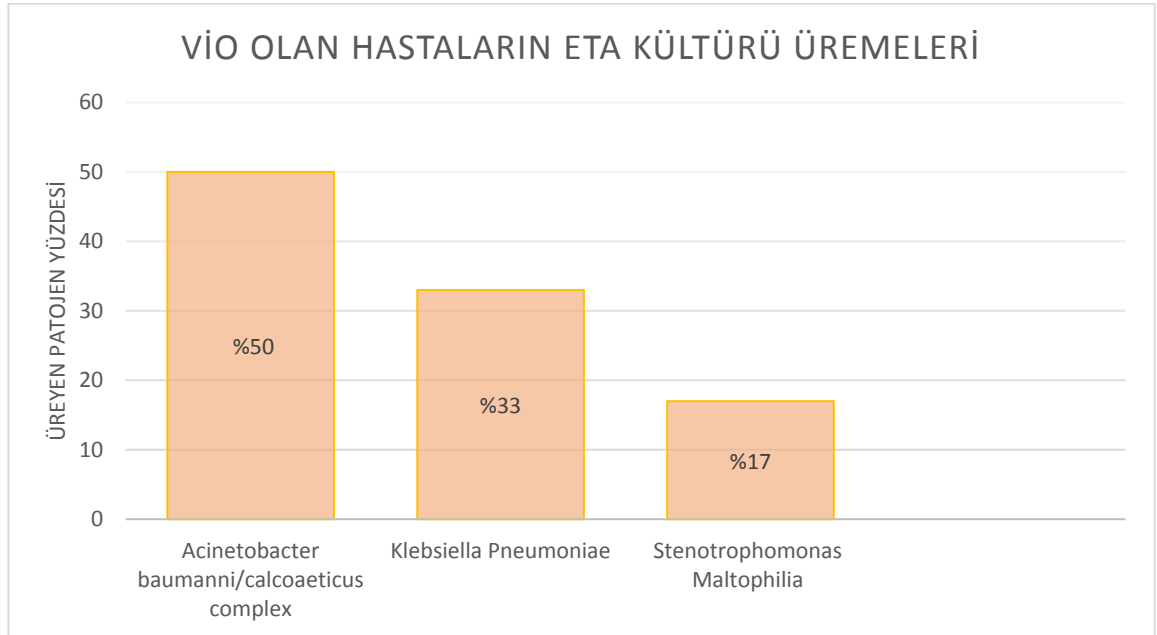
Ekspirasyon Sonu Pozitif Basıncı, FiO2: İnspire Edilen Havanın Oksijen Yüzdesi, PaO2: Parsiyel Arteriyel

Oksijen Basıncı

4.8 VİO Periyodu Mikrobiyolojik Verileri

Olay gününün iki gün öncesi ve iki gün sonrasını içerisine alan toplam beş günlük süreye pencere dönemi adı verilir. VİO algoritmasında OVİP basamağının kriteri alt solunum yolu örneğinde etken mikroorganizmanın saptanmasıdır.

Çalışmamızda OVİP saptanan 4 hastanın VİO periyodunda ETA kültürü üremeleri analiz edildiğinde; hepsinde patojen 1 mikroorganizma üredi ve tamamında gram negatif basiller etkendi. 2 hastada *Acinetobacter baumannii/calcoeticus complex*, 1 hastada *Klebsiella Pneumoniae*, 1 hastada *Stenotrophomonas Maltophilia* üremesi oldu. VİO periyodunda VİD basamağında kalmasına rağmen ETA kültüründe patojen mikroorganizma üremesi olan 2 hasta mevcuttu. Bu 2 hasta detaylı analiz edildiğinde ilk hastada *Klebsiella Pneumoniae* üremesi mevcuttu ancak VİO periyodunda yeni başlanan antibiyoterapi kriterini karşılamadığı için EVİK basamağına geçemediği saptandı, bu hastayı geleneksel süveyans VİP olarak tanımladı. İkinci hastada ise *Acinetobacter baumannii/calcoeticus complex üredi*, benzer şekilde VİO periyodunda yeni başlanan antibiyoterapi kriterini karşılamadığı için EVİK basamağına geçemediği saptandı, geleneksel VİP kriterlerine göre radyolojik kriter sağlanmadığından VİP olarak da değerlendirilmedi.



Şekil 4.8. VİO Periyodunda Endotrakeal Aspirat Kültüründe Üreyen Patojen Mikroorganizmalar

4.9 VİP ve VİO Arasındaki Uyum Analizleri

Araştırmamızda VİP oranı VİO'dan yüksek bulundu, VİP 1000 ventilatör gününde 13.55 (95% CI 9.32-19.43), VİO ise 1000 ventilatör gününde 6.16 (95% CI 3.44-10.16) (p:0.009 bulundu. VİP ve VİO ortak olan hastalar çıkarıldıktan sonra yapılan analizlerde VİP oranı 1000 ventilatör gününde 9.0 (95% CI 5.66, 13.68), VİO oranı 1000 ventilatör gününde 1.6 (95% CI 0.442, 4.205) (p:0.009) yüksek bulundu.

Çalışmamızda hem VİP ve VİO sürveyansı kriterlerinin her ikisini de sağlayan toplam 11(%14.2) ortak hasta saptandı. Hem VİP hem VİO gelişen hastaların hastane mortalitesi %81 yüksek bulundu. VİO alt tiplerinin VİP'i saptama oranlarına bakıldığında; OVİP saptanan hastaların tamamında geleneksel tanıma göre VİP vardı. EVİK olan 10 hastanın 4(%40)'ünde VİP vardı. VİD olan 15 hastanın 11 (%73.3)'inde VİP vardı. VİO'nun VİP tanısı koymadaki duyarlılığı %33.3, özgüllüğü %90.9 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değeri %73.3, negatif prediktif değeri % 64.52 olarak bulunmuştur. EVİK için yapılan analizlerde EVİK'in VİP tanısı koymadaki duyarlılığı %12, özgüllüğü %86 olarak bulundu. Tablo 4.9'da VİO'nun VİP tanısı koymadaki duyarlılığı ve özgüllüğü analizi tablosunda veriler sunulmuştur.

VİP ve VİO arasında örtüşmelere bakıldığında; sadece 1 (%9) hastada VİP ve VİO aynı İMV gününde saptandı, 8 (%72) hastada VİP; VİO'dan önce saptandı. Tablo 4.9'da VİP ve VİO ortak saptanan 11 hastanın klinik özellikleri detaylı gösterilmiştir. VİP ile VİO arasındaki uyum değerlendirmek için kappa analizi yapıldığında aralarında 0.260 olarak zayıf derecede uyum olduğu görüldü.

Tablo 4.9 VİO'nun VİP tanısı koymada duyarlılığı ve özgüllüğü analizi

	VİP (n:33)			
	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif prediktif değer (%)	Negatif prediktif değer (%)
VİO (n:15)	33	90	73	64
EVİK (n:10)	12	86	40	56

VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni, VİO: Ventilatör İlişkili Olay, EVİK: Enfeksiyöz Ventilatör İlişkili Komplikasyon

Tablo 4.10 VİP ve VİO hastalarının verilerinin karşılaştırılması analizi

	VİP (n:33)	VİO (n:15)
Entübasyondan gelişene kadar geçen süre, gün *	11 (4-25)	14 (3-32)
Hastane yatışından gelişene kadar geçen süre, gün *	16 (8-43)	26 (4-44)
Tanı anında SOFA skoru*	10 (3-17)	10 (5-16)
Tanı anında APACHE II skoru*	19 (7-32)	18 (7-34)
Tanı anında CPIS skoru *	7 (4-10)	5 (3-10)
Solunum yolu örneklerinde patojen saptama oranı, n (%)	21 (63)	6 (40)
Hastane mortalitesi, n (%)	28 (84)	12 (80)

*Ortanca (Minimum-Maksimum değer), VİP: Ventilator İlişkili Pnömoni, VİO: Ventilator İlişkili Olay, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru, APACHE-II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II, CPIS: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru

Tablo 4.11 VİP ve VİO Ortak Saptanan Hastaların Özellikleri

Hasta no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Yaş	50	69	56	46	65	41	60	82	46	78	74
BKİ	26	24	22	26	26	21	27	29	32	29	31
Komorbidite	HT, DM	KAH, MM, KBH	KAH, Solid malignite	KAH, Akciğer kanseri	Akciğer kanseri	Akciğer kanseri	-	HT, DM, KAH	-	HT, DM	HT
Hastanede yatış süresi	44	55	49	26	30	39	37	20	57	49	25
İMV'de kalış süresi	17	25	10	26	24	31	25	20	10	38	23
VİP günü İMV kaçınıcı günü	7	12	4	19	12	25	11	12	5	14	9
VİO günü İMV kaçınıcı günü	5	3	5	25	23	25	14	18	6	13	12
VİO alt tipi	EVİK	EVİK	VİD	EVİK	VİD	OVİP	VİD	EVİK	OVİP	OVİP	OVİP
VİP ETA kültürü	Yok	Var	almadı	Var	var	var	almadı	almadı	var	var	var
Hastane çıkışı	Canlı	Exitus	Exitus	Exitus	Exitus	Exitus	Exitus	Exitus	Canlı	Exitus	Exitus

BKİ: Beden Kitle İndeksi, İMV: İnvaziv Mekanik Ventilator, VİP: Ventilator ilişkili Pnömoni, VİO: Ventilator İlişkili Olay, VİD: Ventilator ilişkili Durum, EVİK: Enfeksiyöz Ventilator İlişkili Komplikasyon, OVİP: Olası Ventilator İlişkili Pnömoni, ETA: Endotrakeal aspirat, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, Multipl Myelom

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada COVID-19 tanısı ile yoğun bakımda iki günden uzun süre İMV tedavisi alan 77 hasta (toplam 2435 ventilatör günü) bir yıllık çalışma süresinde değerlendirildi, izlem hastane çıkışı ya da ölüm olduğunda sonlandırıldı. Çalışmamızda VİP ve VİO insidansı yanısıra ikincil olarak VİP ve VİO saptanan hastaların klinik özellikleri ve önemli klinik sonuçları, mortaliteleri analiz edildi. VİP ve VİO saptanan hastalar arasındaki tutarlılıklar ve temel farklar ortaya koyuldu.

Araştırmamız literatüre bakıldığında COVID-19 pnömonili hastalarda yapılan VİP ve VİO sürveyansını başa baş karşılaştıran ilk çalışmadır. Araştırmamızda bulgular COVID-19 hastalarında VİO tanımının VİP ile güçlü bir ilişkisi olmadığını göstermiştir. COVID-19 pnömonili kritik hastalarda ventilatör ilişkili sekonder bakteriyel enfeksiyonları VİP daha yüksek oranda ve daha erken tanımaktadır. VİO'nun bu hasta grubunda VİP saptamada özgüllüğünün yüksek ancak duyarlılığının düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda VİO algoritmasının VİD olarak tanımladığı hastalar analiz edildiğinde %40'ında VİP, %40'ında ARDS, geri kalan %30'unda katater ilişkili enfeksiyonlar nedeniyle VİD geliştiği gösterildi. VİO algoritması tanımı gereği pnömoni dışındaki komplikasyonları yakalamada VİP sürveyansına üstündü ancak pnömonileri tanımda yeterli olmadı. VİO algoritmasının VİP gelişen hastaların büyük çoğunluğunu atladığı ve yalnızca ventilatör parametrelerinde bozulma olacak kadar ağır sekonder bakteriyel pnömonisi olan hastaları yakalayabildiği görüldü. Yapılan çalışmalarda İMV tedavisi altındaki hastaların %5-10 'unda VİO geliştiği bulunmuştur.(91, 92, 94) VİO'ların da yalnızca %25-33'ünün pnömoniden kaynaklandığı ve birçok hafif pnömoninin ventilatör ayarlarında belirlenen düzeyde bozulmalara neden olmadığından VİO eşik değerlerini karşılamadığı o nedenle algoritma tarafından yakalanamadığı gösterilmiştir. (95)

Literatürde de non-COVID hastalarda yapılan bir çalışmada VİP olan hastaların %70.8'inin VİO'nun iki gün ve üzerinde stabil ventilatör periyodu kriterini karşılamadıkları gösterilmiştir.(96) Klouwenberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da VİP olan hastaların %76'sının ventilatör parametrelerinde yeterli artış kriterini sağlayamadıkları gösterilmiştir. (94) VİO kriterlerine bakıldığında oksijenizasyonda

bozulma günlük minimum PEEP ve FİO₂ değerleri takip edilerek bunlardaki değişimlere göre belirlenmektedir. Ventilatör parametrelerinde bozulma VİO'nun temel kriteridir. Metan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada cerrahi yoğun bakım ünitelerinde klinik VİP tanısı olan hastaların oranının VİO sürveyansı yapıldığında oldukça düşük bulma nedenleri araştırılmış ve VİO'ların bu hastalarda daha düşük oranda olmasının nedeninin yeterli sayıda personel olmaması nedeniyle ventilatör parametrelerinin kayıtlarının eksik tutulması ve bu parametrelerin yönetiminden kaynaklanan aksaklıklar olduğu gösterilmiştir.(97) Merkezimizde cerrahi yoğun bakımlarla dahili yoğun bakımlar arasındaki en temel farkın dahili yoğun bakımlarda yoğun bakım uzmanlarının devamlı olarak bulunarak hastaların ventilatör parametrelerinin sık aralıklarla takip etmeleri, hastanın klinik durumuna uygun olarak ventilatör ayarları yönetimi yapmalarıdır. Bizim çalışmamızda da COVID-19 yoğun bakım ünitesinde 7 gün/24 saat yoğun bakım uzmanları aktif olarak görev yapmaktadır. Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri olarak önceki çalışmada desteklendiği gibi VİO oranlarının bizim hastalarımızda düşük oluşu aktif ventilatör ayarları takibinin düzenli yapılmıyor oluşu ile ilgili değildir, başka nedenlerin bu duruma neden olabileceğini desteklemektedir. COVID-19 yoğun bakım ünitemizde günlük olarak infeksiyon hastalıkları vizitinin yapılıyor oluşu ve VİP hastalarına klinik olarak erken ve hızlı tanı koyarak ampirik antibiyoterapilerini başlıyor oluşumuz nedeniyle; bu müdahalenin bir olumlu sonucu olarak ventilatör parametrelerinde bozulma olmadan bu hastaları klinik VİP olarak yakalıyor ve VİO gelişmeden yani oksijenizasyonda belirgin bozulma olmadan VİO'ları önüyor oluşumuz olabilir.

Araştırmamızda PNÖM/VİP kriterlerinin güvenilirliğinin göstergesi olarak bu kriterleri kullanarak saptadığımız VİP hastalarının %63'ünde VİP epizodunda tanı mikrobiyolojik olarak konfirme edildi. Çalışmamızda solunum örneği olarak tüm hastalarda Endotrakeal Aspirat Kültürü (ETA) gönderildi, üreyen patojenin anlamlı kabul edilmesi için standart olan kantitatif eşik değer 10^5 ve üzeri kabul edildi. Bu kriterler CDC/NHSN kılavuzlarında belirlenen standart kabul edilen eşik değerlerdir. Çalışmamızda hastaların solunum örneklerindeki üremelere bakıldığında %14.2'sinin polimikrobiyal olduğu görüldü. Blonz ve arkadaşları tarafından 188 hastanın incelendiği bir çalışmada polimikrobiyal üremelerin daha yüksek oranda bildirdiği görülmüştür.(98) Gamberini ve arkadaşlarının bizim çalışmamızla aynı VİP klinik ve

radyolojik kriterlerini kullanarak COVID-19 hastalarında VİP sıklığını araştırdıkları 391 hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmalarında VİP'in 206 (%53) hastada geliştiği ve hastaların demografik özelliklerinin bizim çalışmamızla benzer olduğu görüldü(99) Ippolito ve arkadaşlarının COVID-19 pnömonisinde VİP sıklığını inceledikleri meta-analizde havuzlanmış tahmini VİP oranı bu hastalarda %45.4 (95% C.I. 37.8–53.2%; 2611/5593 hastalar; $I^2 = 96\%$) olarak bulunmuştur.(100) Ancak bu meta-analizde dikkati çeken nokta farklı araştırmalarda kullanılan VİP radyolojik kriterleri benzer olsa da klinik kriterler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Araştırmacılar kendi ülkelerinin enfeksiyon kılavuzlarına ve merkezlerinde uygulanabilirliğine göre bu kriterleri modifiye etmişlerdir, bazı çalışmalarda “ateş veya lökopeni/lökositozdan birinin varlığına ek olarak iki klinik kriter” ifadesi karmaşık olduğundan bu tanımın sadeleştirilerek “üç klinik kriterden birinin varlığı” olarak değiştirildiği görüldü. Ek olarak tanının mikrobiyolojik olarak doğrulandığı çalışmaların az sayıda olduğu görüldü. Anlamlı patojen mikroorganizma üremesi için kabul edilen kantitatif eşik değerler çalışmalarda standart olsa da mikrobiyolojik örnek alma yöntemleri her merkezin imkanları doğrultusunda farklılık göstermektedir. Geleneksel VİP sürveyansının yerine alternatif olarak yeni VİO kriterleri oluşturulmasının temel nedenlerinden biri de klinik kriterlerin karmaşık oluşu ve subjektifliği nedeniyle farklı uygulayıcılar tarafından elde edilen sonuçlar arasında tutarsızlıklar oluşudur. Araştırmamızın literatüre en önemli katkılarından biri VİP tanısında kullanılan kriterlerin standart oluşunun yanısıra, her hastada hangi kriterlerin var olduğunun detaylı analizi ve bu kriterlerin bulunma sıklıklarının dağılımının ilk kez gösteriliyor oluşudur.

Çalışmamızda hastalardaki PNÖM/VİP kriterlerinin dağılımı ve sıklıkları analiz edildiğinde radyolojik kriter olan “akciğer görüntülemelerinde yeni gelişen ya da progresif artan infiltrasyon ” her hastada mevcuttu. VİP ve VİO arasındaki temel ayırım noktası olan bu kriter literatüre bakıldığında öznel ve sonuçları değerlendiren kişiye göre değişebilen klinik kriterlerden biri olarak değerlendirilmektedir ve VİP'in eleştirilen noktalarından birisidir, tek başına VİP demek için yeterli değildir mutlaka diğer klinik veya laboratuvar bulgularla desteklenmelidir ancak olmazsa olmaz kriterdir. Bu kriterin akciğer grafileri COVID-19 pnömonisi nedeniyle bilateral yaygın infiltrate hastalarda değerlendirilmesi oldukça zorlayıcıdır, pratik değildir ve

bulunan sonuçlar farklı sürveyans uygulayıcıları tarafından uygulandığında benzer sonuçlar elde edilemeyebilir. Bizim çalışmamızda kontrol mekanizması oluşturmak adına radyolojik değerlendirme, klinik olarak hastaları bilmeyen iki farklı araştırmacı tarafından ortak karar neticesinde raporlandı. Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların entübe edilmeden önce çekilen Toraks BT'lerinde COVID-19 tutulumunun ağırlığı VQAS skorlama sistemi kullanarak skorlandı. Hastaların çoğunluğunda COVID-19 pnömonisi nedeniyle yaygın bilateral akciğer tutulumları olduğu sayısal olarak gösterildi, ortalama 17 puan olarak hesaplanan bu skorlamada hastaların her bir akciğer lobunda %50-70 arasında değişen buzlu cam infiltrasyonları olduğu gösterildi. Bu hastalar entübe olduktan sonra yoğun bakımda günlük olarak direkt akciğer grafileri ile takip edildi ve VİP için “ yeni gelişen infiltrasyon artışı olup olmadığı” kriterine göre değerlendirildi. Akciğer grafilerindeki saptanan kötüleşmenin COVID-19 pnömonisinin ilerlemesi nedeniyle mi yoksa eşlik eden sekonder bakteriyel enfeksiyon nedeniyle mi olduğu ayrımı detaylı bir klinik değerlendirme gerektirmektedir, COVID-19 pnömonisi olan hastalarda örtüşen klinik kriterler nedeniyle bu durum daha da zorlayıcı olmaktadır. COVID-19'un klinik bulguları ile Ventilatör İlişkili Pnömoninin klinik bulguları arasında benzerlikler ve örtüşmeler olması nedeniyle geleneksel VİP kriterlerinin bu hastalarda VİP tanısını atlayabileceğini öngören yayınların aksine çalışmamızda PNÖM/VİP kriterlerinin VİP'i saptamada daha duyarlı olduğu gösterildi. (101)

Radyolojik olarak akciğer grafilerinde görülen infiltrasyon artışının nedenleri çeşitlilik göstermektedir, pulmoner ödem, ARDS, pulmoner hemoraji, pnömonitis gibi ayırıcı tanıda pek çok farklı klinik durum vardır. VİO algoritmasının oluşturulma ihtiyacının bir diğer nedeni, tanımı pnömoniyle sınırlamak yerine ventilatör ilişkili enfeksiyon dışı komplikasyonları da tanıma dahil ederek kapsamını genişletmektir. Ancak COVID-19 hastalığının patofizyolojik mekanizmaları nedeniyle özellikle kritik hastalık gelişen hastalara bakıldığında disregüle immün yanıtın baskın olduğu ve ARDS gelişiminin bu grupta oldukça sık olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi bu hastalarda ventilatör ilişkili enfeksiyon dışı solunumsal komplikasyonların çoğunluğunun nedenini ARDS oluşturmaktadır. Weinberger ve arkadaşlarının COVID-19 pnömonili hastalarda VİO sürveyansı verilerini COVID-19 öncesi dönemin VİO verileri ile karşılaştırdıkları çalışmalarında COVID-19 olup VİO

gelişen hastaların %50'den fazlasında VİO'ların nedeni ARDS olarak bulunmuştur.(102)

Kritik COVID-19 hastalarında mortalitenin %30 - 60 arasında olduğu literatürde gösterilmiştir. (103)Çalışmamızda oldukça yüksek mortaliteye sahip bu hasta grubunda yoğun bakımda edinilen VİP ve ventilatörle ilişkili enfeksiyon dışı komplikasyon gelişen hastalarda mortalitenin daha da arttığı ve %80 oranında olduğu görüldü. Non-COVID hastalarda VİO ve VİP'in klinik sonuçlarının incelendiği çalışmalarda VİO'nun hastanede yatış süresi ve mortalite gibi klinik sonuçlarla daha güçlü ilişkisi olduğu ve bunun VİO'nun VİP'e üstün noktalarından biri olduğu bildirilmiştir.(4) Bizim çalışmamızda VİP ve VİO gelişen hastaların klinik sonuçlarına bakıldığında İMV'de kalış süresi her iki grupta da daha uzundu, mortaliteler ve diğer komplikasyonlar benzer sıklıktaydı. VİO ve VİP olan hastalarda uzamış İMV tedavisi nedeniyle mi bu komplikasyonların sıklığı artmaktadır yoksa bu komplikasyonlar geliştiğinden İMV'de geçirilen süre mi uzamaktadır net olarak bilinmemektedir, literatürde tartışmalı bir konudur. (104) Fan ve arkadaşlarının yaptığı VİP ve VİO'nun karşılaştırıldığı çalışmaları inceleyen meta-analizde VİO saptanan hastaların mortalitesinin geleneksel VİP saptanan hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür, VİO olanların ölüm riski VİP olanlara göre 1.49 kat, EVİK olanların ölüm riskinin ise VİP olanlara göre 1.76 kat arttığı gösterilmiştir. (95) Aynı çalışmada VİP ve VİO bütün alt tipleri de dahil edilerek karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, APACHE-II skoru ve yoğun bakımda yatış süreleri arasında fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda VİO saptanan hastaların ve VİO alt tiplerinin dağılımlarındaki hasta sayılarının az oluşu nedeniyle bu karşılaştırmalar yapılamamıştır.

Çalışmamızda verileri analiz edilen 77 COVID-19 tanılı ve iki günden uzun süreli İMV tedavisi alan hastaların yani ventilatör ile ilişkili komplikasyonlar açısından risk altındaki populasyonun demografik verileri incelendiğinde literatürle uyumlu olarak sıklıkla ileri yaş, erkek cinsiyette, fazla kilolu ve kardiyovasküler komorbiditeleri olan hastalar oldukları görüldü.(46) Çalışmamızda yaş ortalaması 68.7 ± 13 yıl ($\pm$ SS) olarak yüksek bulundu. Erkek/kadın oranı 52/25 olarak erkekler lehine yüksekti. WHO'nün obezite sınıflamasına bakıldığında BKİ 18'in altında olanlar zayıf, 25-29.9 arasında olan kişiler fazla kilolu, >30 üzeri obez olarak sınıflandırılır. Çalışmamızda hastaların BKİ değerleri analiz edildiğinde ortalama 26

(19-49) olduğu ve fazla kilolu sınıfında oldukları görüldü. Literatürde bu konu ile ilgili çalışmalara bakıldığında Anderson ve ark tarafından 2466 COVID-19 hastasının değerlendirildiği çalışmada mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda obezitenin artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin altta yatan HT ve Tip 2 DM gibi hastalıklardan bağımsız olduğu gösterilmiştir.(105) Obezitenin ARDS ve ölüm ile ilişkisinin nedenlerine bakıldığında birden fazla mekanizmanın bu ilişkide rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Artmış yağ doku kitlesinin inflamatuvar moleküllerin konsantrasyonunda artış yolu ile COVID-19'da inflamasyonu arttırdığı, küçük damar trombozuna yatkınlık oluşturduğu, obez hastaların akut enfeksiyonlar sırasında eşlik eden HT, Tip 2 DM gibi komorbid hastalıklar nedeniyle kardiyak disfonksiyon geliştirme risklerinin yüksek olduğu, abdominal obezitenin diyafragma hareketlerini bozarak akciğer kompliyasında azalma ve hipoksemiye neden olduğu gibi hipotezler öne sürülmüştür.

Charlson Komorbidite İndeksi (CCI); on yıllık sağkalım oranı öngören çoklu komorbiditelerden kaynaklanan hastalık yükünün bir ölçütüdür. Geçerli bulunmuş bir testtir ve uzun dönem prognozu ve sağkalımı göstermede yaygın olarak kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonu değerlendirildiğinde CCI skorları ortanca 4 puan bulundu, VİP ve VİO gelişen hastalarda da bu skor benzer bulundu, bu hastaların mortaliteleri ve CCI skorları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Literatürde Kushwardani ve arkadaşlarının yaptığı derlemede CCI'nin COVID-19 hastalarında artmış mortalite ve hastalığın ağırlığı ile ilişkili olduğu, her bir puan artışının mortalitede yüzde 16 artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca alt grup analizlerde skorun üç puan ve üzerinde olmasının belirgin olarak kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (106) Pandemi boyunca, COVID-19'un şiddeti ve mortalitesinin genellikle yaş, cinsiyet, DM, HT, KVH gibi komorbiditelerin varlığı ile tahmin edildiğini bilmekteyiz. Yaş ve komorbiditeleri özetleyen bir skorun hastalarda mortaliteyi öngörmede yol gösterici olması şaşırtıcı bir sonuç değildir.

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastalarda sırasıyla ilk üç sıradaki komorbiditelerin HT, DM ve Kardiyovasküler Hastalıklar olduğu görüldü. VİP ve VİO gelişen hastalarda bu komorbiditelerin rolü incelendiğinde, aralarında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı, her iki hasta grubunda da komorbiditelerin dağılımı benzer oranda görüldü. Bu komorbiditelerin VİP ve VİO gelişimi üzerine olan

etkilerini araştıran bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Jiménez-Troujillo ve arkadaşlarının non-COVID hastalarını değerlendirdikleri araştırmalarında, VIP gelişiminin DM’u olan hastalarda önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve bu hastalarda sıklıkla *Pseudomonas Aeroginosa* izole edildiğini göstermişlerdir.(107) COVID-19 hastalarında bu ilişki bizim araştırmamızda gösterilemedi, bu konu ile ilgili daha fazla araştırmaya gereksinim vardır. DM’ in patogeneğinde endotel disfonksiyonu olduğu ve bu nedenle mikro ve makro komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir. COVID-19 hastalığında da enfekte endotelyal hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinlerin artışının immün aracılı akciğer ve diğer organ hasarı tablosuna neden olduğu düşünülmektedir. DM varlığının COVID-19 hastalığında kötü prognoz göstergesi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (108) Kastora ve arkadaşları tarafından 158 gözlemsel çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde DM varlığı; COVID-19 ilişkili mortalite, yoğun bakım yatışı ve mekanik ventilasyon gereksinimi riskinde artışa neden olmuştur.(109) Pranata ve arkadaşlarının yaptığı 6560 COVID-19 hastasının değerlendirildiği bir meta analizde HT varlığının COVID-19 şiddeti ile ilişkili olduğu ve mortalitede 2.21 kat risk artışına neden olduğu gösterilmiştir.(110) Şiddetli COVID-19 ve HT ilişkisinin patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır ancak virüs- ACE 2 kompleksinin endositozunun ACE-2’nin işlevini azalttığı ACE-2/Anjiotensin 2 / AT1R aksının aşırı aktivasyonuna yol açarak ARDS ve multiorgan yetmezliği komplikasyonlarına yol açtığı düşünülmektedir. (111)

Çalışmamızda yoğun bakım yatışı öncesinde herhangi bir zaman diliminde üç günden uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik alan hastaların oranı %27.3 olarak bulundu. Genellikle sağlıklı ve önceden antibiyotik kullanımı olmayan ve erken başlangıçlı VIP (hastane yatışının ilk dört günü içerisinde) olgularında etken normal orofaringeal flora iken geç başlangıçlı (hastane yatışı beş günden uzun) VIP’de etken genellikle çoklu ilaç direnci olan patojenler olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda VIP hastaların hastane yatışlarının ortanca 16. Gününde, VİO ise hastane yatışlarının ortanca 26.gününde yani geç dönemde gelişti, ve hastaların solunum yolu örneklerinde üreyen patojen mikroorganizmaların direnç paternleri analiz edildiğinde gram negatif mikroorganizmalardan *Acinetobacter baumannii calcoaceticus complex* suşlarının tamamı karbapenem dirençli bulundu, üreyen *Klebsiella pneumoniae*’ların %80’inin ESBL pozitif olduğu görüldü, gram pozitiflerden üreyen *S. Aureus* suşunun

MRSA olduğu görüldü. VİP ve VİO gelişimi ile öncesinde antibiyoterapi kullanımı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı. VİP gelişen hastalarda öncesinde geniş spektrumlu antibiyoterapi kullanma oranı %15, VİO gelişenlerde %13 bulundu. Antibiyotik kullanımının antimikrobiyal direnç oranlarında ve *Clostridioides difficile* enfeksiyonunda artışa, ek olarak ilaç yan etkilerinin görülme sıklığında artışa neden olduğu bilinmektedir. Russell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19 pnömonisine eşlik eden bakteriyel ko-enfeksiyon oranlarının oldukça düşük olmasına rağmen COVID-19 hastaların dörtte üçüne antibiyotik reçete edildiği gösterilmiştir.(112) Hastanede yatan COVID-19 hastalarının değerlendirildiği bir araştırmada özellikle ileri yaştaki ve mekanik ventilatördeki hastalarda ampirik antibiyoterapi başlama oranının artış gösterdiği Langford ve arkadaşları tarafından 30 623 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde gösterilmiştir. (113) COVID-19 hastalarına en çok reçete edilen antibiyotilerin incelendiği bir çalışmada sırası ile florokinolonlar, makrolidler, beta laktam/beta laktamaz inhibitörleri, sefalosporinlerin ilk sıralarda reçetelendiği görülmüştür. Ancak bu antibiyotiklerin ne kadar süre verildiği ve tam olarak ne zaman başlandığına (tanı alır almaz, hastaneye kabulde ya da hastaneye kabulden sonra) ve endikasyonlarının neler olduğuna dair veriler kısıtlıdır. Pandemi sürecinde pek çok klinik uygulamanın sınırlı bilimsel kanıt ve klinik deneyim ile yapıldığı ve bu uygulamalardan biri olan antimikrobiyallerin kullanımının da sıklıkla ampirik olduğu ve yalnızca antimikrobiyal başlanan COVID-19 hastalarının %10'unda sekonder bakteriyel enfeksiyonların kanıtlandığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.(114, 115) Tüm dünyada önemli bir sorun olan artan antimikrobiyal direnci, *Clostridioides difficile* enfeksiyonları nedeniyle merkezimizde viral bir enfeksiyon hastalığı olan COVID-19 'da antimikrobiyal kararı verirken seçici davranılmakta, enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu neticesinde ve kapsamlı değerlendirme yapılarak yüksek riskli bakteriyel enfeksiyon düşünülen hastalara antimikrobiyal tedavi verilmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen bütün hastalar kritik COVID-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakım yatışları sırasında kortikosteroid tedavisi aldılar. VİP gelişen hastalarda alınan toplam MPZ dozu ortanca 802 mg iken, gelişmeyenlerde 464 mg idi, VİO gelişenlerde 885 mg iken , gelişmeyenlerde 578 mg idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak VİP ve VİO gelişen hastaların gelişmeyenlere

göre İMV’de kalış sürelerinin anlamlı olarak daha uzun olması verilen dozlar arasındaki bu farkı açıklayabilir, İMV’de kalış süresi uzadıkça kortikosteroid tedavilerin sürelerinin uzatıldığı ve dozların arttırıldığı gözlenmiştir. Uluslararası rehberlerde ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde ciddi-kritik hastalıkta 6mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg/gün metilprednizolon önerilmiştir, buna rağmen oksijen ihtiyacı 24 saat içinde artan, akut faz reaktanları yükselen hastalarda risk durumları değerlendirilerek yüksek doz steroid tedavisi verilebileceği belirtilmiştir. (116, 117) Kortikosteroidlerin viral klirensi azaltmaları nedeniyle sekonder enfeksiyon riskinde artışa neden olabileceklerine dair çekinceler olsa da uzamış kullanımda sistemik yan etkileri ve risk-yarar oranı gözetilerek kritik hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. VİP ve VİO gelişimi ile kortikosteroid dozu arasında nedensel ilişki bulunup bulunmadığını değerlendirmek için diğer immunsupresif tedavilerin de analize dahil edildiği, VİP ve VİO öncesi ve sonrasındaki dozların hesaplanarak aralarındaki zamansal ilişkinin analiz edildiği randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Pandeminin erken döneminde; randomize kontrollü çalışma olan RECOVERY çalışmasında 2104 COVID-19 hastasına 6mg/gün dozunda 10 gün deksametazon verilmiş, 4321 hasta kontrol grubu olarak izlendiğinde özellikle MV tedavisi ihtiyacı olan hastalarda 28 günlük mortalite ve hastanede kalış süresinde azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Oksijen tedavisi almayan hastalarda mortalite ile ilişki gösterilmemiştir bu nedenle bu grupta steroid tedavisi önerilmemiştir.(118)

Razazi ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli çalışmada 90 ARDS eşlik eden COVID-19 hastası değerlendirilmiş ve VİP oranı %64 saptanmıştır. VİP’in İMV’ün ortanca 8. gününde geliştiği bulunmuştur, VİP etkenleri değerlendirildiğinde en sık gram negatif basillerin bunların arasında *Enterobacter sp* ve *Pseudomonas aeruginosa*’nın en sık etkenler olduğu bulunmuştur(53, 119) Bizim çalışmamızın verilerine bakıldığında; VİP’nin mekanik ventilatörün ortanca 14. gününde saptandı, etken mikroorganizmalara bakıldığında gram negatif basiller büyük çoğunluğu oluşturmaktaydı. Ancak üreyen etkenler çoğunlukla literatürle uyumlu olarak gram negatif patojenler olsa da mikroorganizma türlerinin dağılımının oldukça farklı olduğu göstermektedir. Bu durum yoğun bakımlar arasındaki lokal ekolojik farklılıklar nedeniyle farklı etkenlerin farklı yoğun bakımlarda daha baskın oluşu ile açıklanabilir.

Weinberger ve arkadaşlarının yaptığı COVID-19 hastalarında VİO sıklığının araştırıldığı ve pandemi önceki dönem ile karşılaştırıldığı çok merkezli çalışmada, VİO insidansı 1000 ventilatör gününde 14.2 bulunmuştur, COVID-19 olmayan VİO hastaları ile COVID-19 tanılı VİO'lar karşılaştırıldığında benzer enfeksiyöz ventilatör ilişkili komplikasyon oranları ve benzer İMV'de kalış süreleri olduğu görülmüştür. COVID-19 hastalarında eşlik eden ventilatör ilişkili komplikasyonların yüksek olmasının nedenleri aslında net olarak bilinmemektedir, yeni mekanizmalarla akciğer hasarı yaparak yeni pnömoni fenotiplerine neden olabildiği teoriler arasındadır bunun yanı sıra bu hastaların daha uzun süreler İMV gereksinimi olması (ortanca 9-16 gün İMV'de kaldıkları bulunmuş) ve bakım veren sağlık personelinin bulaş riski ve kişisel koruyucu ekipman ihtiyacı nedeniyle daha az yatak başı vizitler yapıyor olması bunu etkileyen faktörler olabileceği düşünülmektedir(102) COVID-19 hastalarında VİO nedenlerine bakıldığında bizim araştırmamızla benzer şekilde ARDS ve VIP en yaygın nedenler olarak bulunurken, COVID-19 dışı hastalarda en sık VİO nedenleri VIP, pulmoner ödem ve atelektazi olarak bulunmuştur. Çalışmamızda VİO olan oldukça az sayıda hasta olması ve hastaların tamamının COVID-19 nedeni ile akut solunum yetmezliği tablosunda yoğun bakıma kabul edilmesi nedeniyle bu sonuçlar genellenemez ve farklı nedenler ile yoğun bakım gereksinimi olan heterojen kritik COVID-19 hasta gruplarını içeren, daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

İMV altındaki hastalar pnömoniye ek olarak ARDS, aşırı sıvı yüklenmesi, atelektazi, pnömotoraks, barotravma, pulmoner embolizm gibi çeşitli komplikasyonlar açısından risk altındadırlar. Bizim çalışmamızda pnömotoraks gelişen hastaların oranı %16.9 olarak bulundu. Bu konu ile ilgili bir meta-analizde gözlemsel çalışmalar değerlendirildiğinde kritik hastalığı olan hastalarda barotravma ve pnömotoraks % 15.6 (%11-21.8), İMV tedavisi altındaki hastalarda daha yüksek olarak %18.4 (%13-25.3) sıklığında geliştiği gösterilmiştir.(120) COVID-19 hastalarında bu konu ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında mekanik ventilasyonun pnömotoraks riskini 5.6 kat arttırdığını ve bu hastalarda pnömotoraks gelişme riskinin 40 ile 100 kat oranında arttığı görülmüştür. Patofizyolojisinde alveoler hasar ile ilişkili alveoler rüptür ve hava kaçağı olduğu düşünülmektedir. (121)Bizim çalışmamızda VİO saptanan ve pnömotoraksı olan 1 hasta vardı, bu hastada pnömotoraks VİO saptanmadan önce gelişmişti ancak VIP eşlik etmekteydi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sürveyansın amacı ventilatör ilişkili komplikasyonların oranlarını azaltmaktır. VIP bunların içerisinde önlenabilir bir komplikasyon olarak görülmektedir. VIP oranları azaldığında yoğun bakımlardaki hasta bakım kalitesinin artacağı, mortalitenin ve bu komplikasyon nedeniyle artan sağlık harcamaların azalacağı öngörülmektedir. Yapılan çalışmalarda VIP oranlarındaki iyileşmeler klinik sonuçlardaki iyileşmelerle uyumlu bulunmamaktadır. Tüm bu nedenler göz önüne alındığında geleneksel VIP sürveyans tanımı; iyileştirme programlarının etkisini ölçmek ve farklı merkezler arasında karşılaştırmalar yapmak için yeterli bulunmadığından CDC; hastanelerde sürveyans yapacak olan enfeksiyon kontrol ekiplerin VIP yerine VİO algoritmasını kullanmasını önermektedir.(122) Bizim çalışmamızda COVID-19 tanılı kritik hasta grubunda VİO tanımının VIP ile güçlü bir ilişkisi olmadığı görüldü. VIP tanımı hastaları daha erken dönemde saptadığı ve VİO'nun ağır pnömoni gelişen hastaları yakalayabildiği gösterildiğinden bu hastalarda sürveyans yaparken VİO'nun yanısıra geleneksel VIP sürveyans tanımının kullanılmaya devam edilmesi önerilir. Bu konu ile ilgili daha fazla hasta sayısı ile yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu sonuçlar cerrahi ve dahili non-COVID diğer yoğun bakım türlerine genellenemez. Her merkezin kendi imkanları doğrultusunda sürveyans kriterlerini ve uygulanabilirliğini değerlendirmesi, multidisipliner ekipler oluşturup eğitim toplantıları organize etmesi, eğitim materyalleri, kılavuzlar, protokoller oluşturması, bunları uygulayarak hasta bakım süreçlerinin standart hale getirilmesi sağlanmalıdır.

Literatürde mekanik ventilatör parametrelerini temel alan VİO sürveyansını uygulayacak olan ekiplere yoğun bakımda görevli hekim, hemşire ve solunum fizyoterapistlerin de dahil edilmesi önerilmektedir. Bu şekilde bir uygulama ile klinik ile enfeksiyon kontrol alanları entegre edilebilir, yoğun bakımda çalışan sağlık personelinin invaziv araç ilişkili enfeksiyonlar konusunda farkındalığı da bu yolla artırılabilir ve bu alanda ortak araştırmalar planlanması sağlanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Nseir S, Martin-Loeches I, Povoia P, Metzelard M, Du Cheyron D, Lambiotte F, et al. Relationship between ventilator-associated pneumonia and mortality in COVID-19 patients: a planned ancillary analysis of the coVAPid cohort. *Crit Care*. 2021;25(1):177.
2. Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyeremanteng K, Mehta S, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients-a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1170-9.
3. Luyt CE, Sahnoun T, Gautier M, Vidal P, Burrel S, Pineton de Chambrun M, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome requiring ECMO: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):158.
4. Klompas M. Ventilator-Associated Events: What They Are and What They Are Not. *Respir Care*. 2019;64(8):953-61.
5. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44.
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8.
8. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *Bmj*. 2021;372:n579.
9. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe*. 2021;29(3):463-76.e6.

10. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med.* 2021;27(4):622-5.
11. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science.* 2021;372(6544):815-21.
12. Dougherty K, Mannell M, Naqvi O, Matson D, Stone J. SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant COVID-19 Outbreak Associated with a Gymnastics Facility - Oklahoma, April-May 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(28):1004-7.
13. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *Jama.* 2022;327(6):583-4.
14. Bahl P, Doolan C, de Silva C, Chughtai AA, Bourouiba L, MacIntyre CR. Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? *J Infect Dis.* 2020.
15. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1628-31.
16. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *Jama.* 2020;323(18):1843-4.
17. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(1):35-53.e3.
18. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-5.
19. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):565-74.

20. Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, Beckerdite EW, Kastner SA, Shy BR, et al. Magnitude and Kinetics of Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Responses and Their Relationship to Disease Severity. *Clin Infect Dis*. 2021;72(2):301-8.
21. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, Finkin S, Viant C, Gaebler C, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature*. 2021;595(7867):426-31.
22. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27(7):1205-11.
23. Harvey RA, Rassen JA, Kabelac CA, Turenne W, Leonard S, Klesh R, et al. Association of SARS-CoV-2 Seropositive Antibody Test With Risk of Future Infection. *JAMA Intern Med*. 2021;181(5):672-9.
24. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020;181(7):1489-501.e15.
25. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeftang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):Cd013665.
26. Dawson P, Rabold EM, Laws RL, Connors EE, Gharpure R, Yin S, et al. Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021;72(4):682-5.
27. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, Yiek WK, Holwerda M, Bleeker-Rovers C, et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(16).
28. Patel A, Jernigan DB. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(5):140-6.

29. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of Testing for SARS-CoV-2. [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>] (Accessed on September 21, 2020).
30. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>] (Accessed on October 15, 2020).
31. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759-65.
32. Letizia AG, Ramos I, Obla A, Goforth C, Weir DL, Ge Y, et al. SARS-CoV-2 Transmission among Marine Recruits during Quarantine. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2407-16.
33. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514-23.
34. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(50).
35. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 2020;323(11):1061-9.
36. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol.* 2020;17(6):701-9.
37. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715-21.

38. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
39. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239-42.
40. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020;323(16):1574-81.
41. Vahidy FS, Drews AL, Masud FN, Schwartz RL, Askary BB, Boom ML, et al. Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients During Initial Peak and Resurgence in the Houston Metropolitan Area. *Jama*. 2020;324(10):998-1000.
42. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *Jama*. 2020;323(16):1545-6.
43. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *Jama*. 2020;323(14):1335.
44. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *Jama*. 2020;323(16):1612-4.
45. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
46. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43.
47. Jalili M, Payandemehr P, Saghaei A, Sari HN, Safikhani H, Kolivand P. Characteristics and Mortality of Hospitalized Patients With COVID-19 in Iran: A National Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):125-7.

48. Singer BD, Corbridge TC. Basic invasive mechanical ventilation. *South Med J*. 2009;102(12):1238-45.
49. Tobin MJ. Basic principles of ventilator design. In: Chatburn RL, Mireles-Cabodevila E, editors. *Principles and practice of mechanical ventilation*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2013.
50. Miles BA, Schiff B, Ganly I, Ow T, Cohen E, Genden E, et al. Tracheostomy during SARS-CoV-2 pandemic: Recommendations from the New York Head and Neck Society. *Head Neck*. 2020;42(6):1282-90.
51. Turri-Zanoni M, Battaglia P, Czaczkes C, Pelosi P, Castelnovo P, Cabrini L. Elective Tracheostomy During Mechanical Ventilation in Patients Affected by COVID-19: Preliminary Case Series From Lombardy, Italy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):135-7.
52. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest*. 2021;160(2):454-65.
53. Rouzé A, Martin-Loeches I, Poveda P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(2):188-98.
54. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):888-906.
55. van Vught LA, Klein Klouwenberg PM, Spitoni C, Scicluna BP, Wiewel MA, Horn J, et al. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *Jama*. 2016;315(14):1469-79.
56. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(11):1999-2006.
57. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1647-55.

58. Jaillette E, Girault C, Brunin G, Zerimech F, Behal H, Chiche A, et al. Impact of tapered-cuff tracheal tube on microaspiration of gastric contents in intubated critically ill patients: a multicenter cluster-randomized cross-over controlled trial. *Intensive Care Med.* 2017;43(11):1562-71.
59. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care.* 2005;50(6):725-39; discussion 39-41.
60. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51 Suppl 1:S81-7.
61. Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, de Lassence A, Darmon M, Zahar JR, et al. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent pseudomonas ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2006;129(1):110-7.
62. Schauwvlieghe A, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(10):782-92.
63. Lamothe F. Invasive aspergillosis in coronavirus disease 2019: a practical approach for clinicians. *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(2):163-9.
64. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-e111.
65. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauger S, Gibot S, et al. Brief summary of French guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia in ICU. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):104.
66. Schurink CAM, Nieuwenhoven CAV, Jacobs JA, Rozenberg-Arska M, Joore HCA, Buskens E, et al. Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intensive Care Med.* 2004;30(2):217-24.

67. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2004;30(5):844-52.
68. Póvoa P, Martin-Loeches I, Ramirez P, Bos LD, Esperatti M, Silvestre J, et al. Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis: results from the BioVAP study. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):32.
69. Chastre J, Luyt CE. Does this patient have VAP? *Intensive Care Med.* 2016;42(7):1159-63.
70. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *Jama.* 2007;297(14):1583-93.
71. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1992;101(2):458-63.
72. Bouhemad B, Dransart-Rayé O, Mojoli F, Mongodi S. Lung ultrasound for diagnosis and monitoring of ventilator-associated pneumonia. *Ann Transl Med.* 2018;6(21):418.
73. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017;50(3).
74. Thomas LC, Gidding HF, Ginn AN, Olma T, Iredell J. Development of a real-time *Staphylococcus aureus* and MRSA (SAM-) PCR for routine blood culture. *J Microbiol Methods.* 2007;68(2):296-302.
75. Fullston EF, Doyle MJ, Higgins MF, Knowles SJ. Clinical impact of rapid polymerase chain reaction (PCR) test for group B *Streptococcus* (GBS) in term women with ruptured membranes. *Ir J Med Sci.* 2019;188(4):1269-74.
76. Manzano F, Fernández-Mondéjar E, Colmenero M, Poyatos ME, Rivera R, Machado J, et al. Positive-end expiratory pressure reduces incidence of

- ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2225-31.
77. 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. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(8):915-36.
 78. Caroff DA, Li L, Muscedere J, Klompas M. Subglottic Secretion Drainage and Objective Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2016;44(4):830-40.
 79. Montejo JC, Miñambres E, Bordejé L, Mesejo A, Acosta J, Heras A, et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med*. 2010;36(8):1386-93.
 80. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med*. 2001;29(10):1955-61.
 81. Klompas M, Speck K, Howell MD, Greene LR, Berenholtz SM. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174(5):751-61.
 82. Minozzi S, Pifferi S, Brazzi L, Pecoraro V, Montrucchio G, D'Amico R. Topical antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):Cd000022.
 83. Tokmaji G, Vermeulen H, Müller MC, Kwakman PH, Schultz MJ, Zaat SA. Silver-coated endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(8):Cd009201.
 84. Letvin A, Kremer P, Silver PC, Samih N, Reed-Watts P, Kollef MH. Frequent Versus Infrequent Monitoring of Endotracheal Tube Cuff Pressures. *Respir Care*. 2018;63(5):495-501.
 85. Nseir S, Lorente L, Ferrer M, Rouzé A, Gonzalez O, Bassi GL, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure for VAP prevention: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):43.

86. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(8):1058-64.
87. Su M, Jia Y, Li Y, Zhou D, Jia J. Probiotics for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Respir Care*. 2020;65(5):673-85.
88. Huang HB, Jiang W, Wang CY, Qin HY, Du B. Stress ulcer prophylaxis in intensive care unit patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22(1):20.
89. Klompas M. Interobserver variability in ventilator-associated pneumonia surveillance. *Am J Infect Control*. 2010;38(3):237-9.
90. Klompas M, Platt R. Ventilator-associated pneumonia--the wrong quality measure for benchmarking. *Ann Intern Med*. 2007;147(11):803-5.
91. Magill SS, Li Q, Gross C, Dudeck M, Allen-Bridson K, Edwards JR. Incidence and Characteristics of Ventilator-Associated Events Reported to the National Healthcare Safety Network in 2014. *Crit Care Med*. 2016;44(12):2154-62.
92. Klompas M, Kleinman K, Murphy MV. Descriptive epidemiology and attributable morbidity of ventilator-associated events. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(5):502-10.
93. Klompas M. Potential Strategies to Prevent Ventilator-associated Events. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(12):1420-30.
94. Klein Klouwenberg PM, van Mourik MS, Ong DS, Horn J, Schultz MJ, Cremer OL, et al. Electronic implementation of a novel surveillance paradigm for ventilator-associated events. Feasibility and validation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(8):947-55.
95. Fan Y, Gao F, Wu Y, Zhang J, Zhu M, Xiong L. Does ventilator-associated event surveillance detect ventilator-associated pneumonia in intensive care units? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;20(1):338.
96. Lilly CM, Landry KE, Sood RN, Dunnington CH, Ellison RT, 3rd, Bagley PH, et al. Prevalence and test characteristics of national health safety network ventilator-associated events. *Crit Care Med*. 2014;42(9):2019-28.

97. Metan G, Zengin H, Çınar B, Aytaç H, Hayran M, Ünal S. Surveillance for Ventilator-Associated Pneumonia: Can We Apply Centers for Disease Control and Prevention-National Healthcare Safety Network 2013 Definitions for All Settings? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(9):1125-7.
98. Blonz G, Kouatchet A, Chudeau N, Pontis E, Lorber J, Lemeur A, et al. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Crit Care*. 2021;25(1):72.
99. Gamberini L, Tonetti T, Spadaro S, Zani G, Mazzoli CA, Capozzi C, et al. Factors influencing liberation from mechanical ventilation in coronavirus disease 2019: multicenter observational study in fifteen Italian ICUs. *J Intensive Care*. 2020;8:80.
100. Ippolito M, Misseri G, Catalisano G, Marino C, Ingoglia G, Alessi M, et al. Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(5).
101. François B, Laterre PF, Luyt CE, Chastre J. The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):289.
102. Weinberger J, Rhee C, Klompas M. Incidence, Characteristics, and Outcomes of Ventilator-associated Events during the COVID-19 Pandemic. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(1):82-9.
103. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81.
104. Klompas M, Khan Y, Kleinman K, Evans RS, Lloyd JF, Stevenson K, et al. Multicenter evaluation of a novel surveillance paradigm for complications of mechanical ventilation. *PLoS One*. 2011;6(3):e18062.
105. Anderson MR, Geleris J, Anderson DR, Zucker J, Nobel YR, Freedberg D, et al. Body Mass Index and Risk for Intubation or Death in SARS-CoV-2 Infection : A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(10):782-90.

106. Tutty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):2103-9.
107. Jiménez-Trujillo I, Jiménez-García R, de Miguel-Díez J, de Miguel-Yanes JM, Hernández-Barrera V, Méndez-Bailón M, et al. Incidence, characteristic and outcomes of ventilator-associated pneumonia among type 2 diabetes patients: An observational population-based study in Spain. *Eur J Intern Med.* 2017;40:72-8.
108. Kazakou P, Lambadiari V, Ikonomidis I, Kountouri A, Panagopoulos G, Athanasopoulos S, et al. Diabetes and COVID-19; A Bidirectional Interplay. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:780663.
109. Kastora S, Patel M, Carter B, Delibegovic M, Myint PK. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;5(3):e00338.
110. Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020;21(2):1470320320926899.
111. Zhang J, Wu J, Sun X, Xue H, Shao J, Cai W, et al. Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e106.
112. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, Turtle L, Seaton RA, Wootton DG, et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe.* 2021;2(8):e354-e65.
113. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):520-31.

114. Pettit NN, Nguyen CT, Lew AK, Bhagat PH, Nelson A, Olson G, et al. Reducing the use of empiric antibiotic therapy in COVID-19 on hospital admission. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):516.
115. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):83-8.
116. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Ağır pnömoni, ARDS, sepsis ve septik şok yönetimi 07 Kasım 2020 [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39297/0/covid19rehberiagirpnomoniardssepsisveseptiksokyontemipdf.pdf>].
117. Bai C, Chotirmall SH, Rello J, Alba GA, Ginns LC, Krishnan JA, et al. Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated International Task Force (29 July 2020). *Eur Respir Rev.* 2020;29(157).
118. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
119. Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, Benelli B, Carteaux G, Decousser JW, et al. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. *Crit Care.* 2020;24(1):699.
120. Shrestha DB, Sedhai YR, Budhathoki P, Adhikari A, Pokharel N, Dhakal R, et al. Pulmonary barotrauma in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;73:103221.
121. Shahsavarinia K, Rahvar G, Soleimanpour H, Saadati M, Vahedi L, Mahmoodpoor A. Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema in critically ill COVID-19 patients: A systematic review. *Pak J Med Sci.* 2022;38(3Part-I):730-5.
122. Ventilator-associated event protocol. Centers of Disease Control and Prevention website. 31 Mart 2022 [Available from: <http://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/vae/index.html>].

8. EKLER

EK-1 VERİ TOPLAMA FORMU

Hasta No		
DEMOGRAFİK BİLGİLER		RİSK FAKTÖRLERİ
Yaş		Böbrek Yetmezliği
Cinsiyet		Kaçıncı Gün
KLİNİK BİLGİLER		Karaciğer Yetmezliği
Tanılı Hastalıklar		Kaçıncı Gün
Semptom Başlama Tarihi		Parenteral Nutrisyon
COVID Tanı Tarihi		H2 Reseptör Blokeri
COVID Tanı Yöntemi		PPI
Semptom - YBÜ süresi		Steroid
Semptom - Entübasyon süresi		İmmüsupresyon/Nötropeni
Entübasyon Tarihi		Sepsis - Vazopressör ihtiyacı
Tanıda Toraks BT bulguları		
SOFA skoru		
APACHE II skoru		
GİRİŞİMLER		
Endoskopi		Hemodiyaliz/Ultrafiltrasyon
Bronkoskopi		LP
Gastrotomi/Jejunostomi		NG Tüp
Göğüs/Perikard Tüpü		Nefrostomi

EK-1 DEVAMI VERİ TOPLAMA FORMU

[illegible]

EK-2 SAĞLIK BAKANLIĞI ONAYI

Sayın İlgili,
Bilimsel Araştırma Platformuna yapmış olduğunuz başvuru değerlendirilmiştir.
Değerlendirme Sonucu aşağıdaki gibidir.

Onay Durumu : Bu çalışmayı yapmanız Bakanlığımızca uygun görülmüştür.
Araştırmanızın gerektirdiği diğer tüm süreçleri (etik kurul, faz çalışması ,diğer izinler vb.) tamamlamanız gerekmektedir.

Açıklama :

Form Adı : Damla Karadeniz Güven-2020-12-21T09_56_32

Başvuru Formu için [tıklayınız](#).

Başvuru Formunuzu <https://bilimselarastirma.saglik.gov.tr/> adresinden görüntüleyebilirsiniz.

İlginiz ve katkılarınızdan dolayı teşekkür ederiz.

T.C. Sağlık Bakanlığı

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

EK-3 ETİK KURUL ONAYI



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-118

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 19 OCAK 2021 SALI
Toplantı No : 2021/02
Proje No : GO 21/122 (Değerlendirme Tarihi: 19.01.2021)
Karar No : 2021/02-28

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ahmet Uğur DEMİR'in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Gökhan METAN, Prof. Dr. Arzu Topeli İSKİT, Öğr. Gör. Dr. Gülçin Telli DİZMAN ile birlikte çalışacakları ve Dr. Damla Karadeniz GÜVEN'in uzmanlık tezi olan, GO 21/122 kayıt numaralı, **"COVID 19 Pnömonisi ile Yoğun Bakımda İnvaziv Mekanik Ventilator Tedavisi Verilen Hastalarda Ventilasyon İlişkili Sorunların Sürveyansında Ventilator İlişkili Olay (VİO) ve Ventilator İlişkili Pnömoni (VİP) Tanımlarının Karşılaştırılması"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 20 Ocak 2021-20 Ekim 2021 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Başkan)	7. Doç. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR	(Üye)
2. Prof. Dr. G. Burça AYDIN	(Üye)	8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTIK	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	(Üye)	9. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ	(Üye)
4. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER	(Üye)	10. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
5. Doç. Dr. H. Tuna Çak EŞEL	(Üye)	11. Av. Serap MORALIOĞLU	(Üye)
6. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)		

EK-4 ETİK KURUL REVİZYON

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
 Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 450

Konu :

23.02.2021

Prof. Dr. Ahmet Uğur DEMİR
 Tıp Fakültesi
 Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
 Öğretim Üyesi

Sayın Prof. Dr. DEMİR,

Kurulumuzun 19.01.2021 tarihli toplantısında GO 21/122 kayıt numarası ile onaylanmış olan ve *"COVID 19 Pnömonisi ile Yoğun Bakımda İnvaziv Mekanik Ventilatör Tedavisi Verilen Hastalarda Ventilasyon İlişkili Sorunların Sürveyansında Ventilatör İlişkili Olay (VİO) ve Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Tanımlarının Karşılaştırılması"* başlıklı projeniz için vermiş olduğunuz 19.02.2021 tarihli protokol revizyonu dilekçeniz Kurulumuzun 23.02.2021 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN
 Başkan

EK _____
 Toplantı Katılım Tutanağı

EK-4 DEVAMI ETİK KURUL REVİZYON

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
23/02/2021 tarih ve 2021/04 no'lu toplantı
KATILIM LİSTESİ

Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Başkan)	
Prof. Dr. G. Burça AYDIN	
Prof. Dr. Özgür UYANIK	
Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER	
Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN	İZİNLİ
Doç. Dr. Can Ebru KURT	
Doç. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR	
Doç. Dr. Betül Çelebi SALTİK	
Doç. Dr. Hande Güney DENİZ	
Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	
Av. Serap MORALIOĞLU	