

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SOLUNUMSAL YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE  
VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ:  
ÜÇ YILDA NELER DEĞİŞTİ ?

---

Dr. Zehra Nur TÖREYİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Feza BACAĞOĞLU

Eylül 2014

İZMİR

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	iv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 TANIM ve EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.2 PATOGENEZ.....	5
2.3 RİSK FAKTÖRLERİ.....	6
2.4 TANI.....	7
2.4.1 Klinik Tanı.....	7
2.4.2 Mikrobiyolojik Tanı.....	8
2.4.3 Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru.....	10
2.4.4 Biyolojik Belirteçler.....	11
2.5 AYIRICI TANI.....	14
2.6 ÖNLEME.....	16
2.7 TEDAVİ.....	17
2.8 PROGNOZ.....	20
2.8.1 Nefrotoksisite Değerlendirmesi.....	20
2.8.2 Mortalite.....	20
2.8.3 Mekanik Ventilasyon, Yoğun Bakım ve Hastanede Yatış Süresi.....	20
2.8.4 Maliyet.....	20
3. AMAÇ.....	21

4. GEREÇ VE YÖNTEM .....	21
4.1 DIŞLAMA KRİTERLERİ .....	21
4.2 VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ TANISI.....	21
4.3 EPİDEMİYOLOJİK BULGULAR .....	22
4.4 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	23
4.5 HASTANEYE YATIŞ İLE EDİNİLEN RİSK FAKTÖRLERİ.....	23
4.6 VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ BULGULARI.....	23
4.7 KLİNİK YANIT VE BAKTERİYOLOJİK ERADİKASYON.....	24
4.8 İZLEMDE GELİŞEN HASTANE ENFEKSİYONLARI.....	24
4.9 PROGNOZ DEĞERLENDİRMESİ.....	24
4.10 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER .....	24
5. BULGULAR .....	25
5.1 EPİDEMİYOLOJİYE AİT BULGULAR .....	25
5.2 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	27
5.3 HASTANEYE YATIŞ İLE EDİNİLEN RİSK FAKTÖRLERİ.....	28
5.4 VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ SONUÇLARI.....	31
5.4.1 Ventilator ilişkili pnömoni zamanı .....	31
5.4.2 Ventilator İlişkili Pnömoni Bulguları.....	32
5.4.3 Ventilator İlişkili Pnömoni Tedavisi .....	33
5.4.4 Ventilator İlişkili Pnömoni Etkenleri .....	33
5.4.5 Ventilator İlişkili Pnömoni Etkenlerinde Antibiyotik Direnci: .....	34
5.4.6 Ventilator İlişkili Pnömoninin Kültür Antibiyograma Uygun Antibiyotik Tedavisi .....	40
5.4.7 Ventilator İlişkili Pnömoni Komplikasyonları .....	41

5.4.8 Ventilatör İlişkili Pnömonide Klinik Yanıt .....	41
5.4.9 Ventilatör İlişkili Pnömonide Bakteri Eradikasyonu.....	42
5.4.10 İzlemede Hastane Enfeksiyonu .....	42
5.5 PROGNOZ .....	50
6. TARTIŞMA .....	52
7. ÖZET .....	70
8. KAYNAKLAR.....	73

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösterici olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Feza BACAĞOĞLU olmak üzere, Prof. Dr. Münevver ERDİNÇ, Prof. Dr. Abdullah SAYINER, Prof. Dr. Mustafa Hikmet ÖZHAN, Prof. Dr. Nesrin MOĞULKOÇ, Prof. Dr. Tuncay GÖKSEL, Prof. Dr. Özen KAÇMAZ BAŞOĞLU, Prof. Dr. Alev GÜRĞÜN, Doç. Dr. Gürsel ÇOK ve Doç. Dr. Mehmet Sezai TAŞBAKAN'a; tezim ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta Uzm. Dr. Pervin KORKMAZ EKREN olmak üzere Uzm. Dr. Serdar SOYER, Uzm. Dr. Haydar Soydaner KARAKUŞ, Uzm. Dr. Özlem GÖKSEL, Uzm. Dr. Funda ELMAS'a teşekkür ederim.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı hemşirelerine ve tüm yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Beni büyük fedakarlıklarla yetiştiren canım annem Ayşe Meral TÖREYİN ve canım babam Yılmaz TÖREYİN'e, uzakta olsalar da hep yakınlarımda hissettiğim ağabeyim Behçet Uğur TÖREYİN ve kardeşim Hakan TÖREYİN'e destekleri için teşekkür ederim.

# 1. GİRİŞ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP); entübasyon sırasında pnömonisi olmayan invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki olgularda, entübasyondan en erken 48 saat sonra gelişen pnömonidir. Hastanede gelişen pnömoni (HGP) alt grubunda yer alır (1,2).

Ventilatör ilişkili pnömoni hızı, 1000 ventilatör gününde 2-16 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (3). Avrupa’da 2007 yılı sonuçlarına göre VİP hızı, 1000 ventilatör gününde 13.4’tür (4). Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) 2013 yılı sonuçlarına göre Türkiye’de VİP hızı, Göğüs Hastalıkları yoğun bakım üniteleri için 1000 ventilatör gününde 15.8 olarak bildirilmiştir (5).

Antibiyotik tedavilerindeki gelişmelere ve geniş koruyucu önlemlere karşın gelişen VİP, yoğun bakım hastalarında mortalite, morbidite ve hastane maliyetlerini arttırmaktadır (6). Pre-emptif veya etkene yönelik uygun antibiyotik tedavinin erken dönemde başlanması mortaliteyi azaltmaktadır (7,8). Ampirik antibiyotik seçimi, VİP başlangıç zamanı ve çok ilaca dirençli etkenler ile enfekte olma riskine göre yapılmaktadır (9).

Etyolojide olguların % 60’ından fazlasında Gram negatif basiller yer almaktadır. Bununla birlikte % 20-40 olguda çoğunluğu metisilin dirençli suşlardan oluşmak üzere, *S. aureus* (MRSA) enfeksiyonu bildirilmektedir. Uzamış mekanik ventilasyon, hastane ve yoğun bakım yatış süreleri, önceden antibiyotik tedavisi uygulanmış olması, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)’ne ait lokal endemik patojenlerin durumu; çok ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon riskini belirlemektedir (9).

Tanıda yeni veya progresyon gösteren radyolojik infiltrasyonlar varlığında şu klinik kriterlerden en az ikisinin bulunması gerekmektedir: Alt solunum yollarına ait pürülan sekresyon, lökositoz ya da lökopeni, 38°C üzerinde ateş yüksekliği, arteriyel kanda parsiyel oksijen basıncı düşüklüğü. Bu klinik kriterlerin karşılanması durumunda, ampirik antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Ancak klinik kriterlerin, bakteriyolojik kantitatif / semikantitatif yöntemler ile desteklenmesi önerilmektedir.

Kanıt dayalı kılavuzlarda; tanıya hızlı gidilmesi, ampirik antibiyotik tedavisine erken dönemde başlanması, de-eskalasyon yapılarak gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması, tedavi süresinin tedavinin etkin olduğu en kısa süre ile sınırlandırılması önerilmektedir. Ventilatör ilişkili pnömoniler, hastane yatış süresinde ortalama 7-9 gün artışa sebep olmaktadır. Ventilatör ilişkili pnömonilere atfedilen kaba mortalite

oranı % 10-50 arasında değişmekle birlikte, çok ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon durumunda mortalitenin % 76 düzeyine ulaştığı bildirilmektedir (10). Bu oran, VİP gelişen olgularda, hastalık ağırlık düzeyinin ve prognozun öngörülebilmesi açısından önemlidir (8,11). Her bir VİP atağının ortalama hastane maliyeti, 40.000 USD'ı bulmaktadır.

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişiminin önlenmesinde patogeneze yer alan risk faktörlerinden değiştirilebilir olanlarına yönelik korunma önlemlerinin alınması gerekmektedir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 TANIM ve EPİDEMİYOLOJİ**

Hastanede gelişen pnömoni alt grubunda yer alan VİP, entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki olgularda entübasyondan en erken 48 saat sonra gelişen pnömonidir (1,2). Hastanede gelişen pnömoni tanısıyla izlenirken entübasyon gereği doğan olgular da, VİP gibi değerlendirilmelidir. Hastanede gelişen pnömoni alt grubunda yer alan diğer bir tanımlama, ventilatör ilişkili trakeobronşit (VİTB)'tir. 48-72 saattir ventilatöre bağlı olgularda; akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın, başka nedene bağlı olmayan 38°C üzerinde vücut ısısı, pürülan sekresyon, lökositoz ya da lökopeni kriterlerinden ikisinin varlığı durumu olup; alt solunum yollarının kolonizasyonu ile VİP arasında yer alan ara basamak olarak tanımlanmaktadır. Etken patojenlerin aynı olması nedeniyle bu olgulara, VİP tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır (12,13).

Ventilatör ilişkili pnömoni, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hastane enfeksiyonları arasında ikinci veya üçüncü sırada yer almaktadır (1). Hastane enfeksiyonlarını önlemeye yönelik uygulamaların geliştirilmesine, solunum cihazlarının etkin rutin dezenfeksiyonuna ve sağlık çalışanlarının kılavuzlar doğrultusunda bilinçlendirilmesine karşın, farklı çalışma sonuçlarına göre, mekanik ventilasyon uygulanan olguların % 28-85'inde VİP geliştiği bildirilmektedir (14). Barsanti ve arkadaşlarının (15) yaptığı bir çalışmada, ventilatör tedavisi gören olguların % 9-27'sinde VİP gelişmiştir. Ventilatör ilişkili pnömoni insidansı, hasta popülasyonuna, tanı yöntemlerine veya koruyucu önlemlerin alınıp alınmamasına bağlı olarak değişebilmektedir (16). Ayrıca, VİTB ile örtüşebilmesi nedeniyle de, VİP insidansı farklılık göstermektedir.

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişme riski; hastane yatışının erken dönemlerinde en yüksek olup, ventilatörde kalış süresi uzadıkça, azalan oranlarda devam etmektedir. İlk 5 gün için risk % 3/gün kabul edilmekteyken, 10. günden sonra % 1/gün düzeyine gerilemektedir (17).

Etken ve prognozu ön görmede ve tedavi seçiminde, pnömoninin ortaya çıkış süresi önemlidir. Entübasyonu izleyen ilk 4 gün içerisinde ortaya çıkan pnömoniler “erken başlangıçlı VİP”, 5. gün ve sonrasında ortaya çıkan pnömoniler ise “geç başlangıçlı VİP” olarak tanımlanmaktadır. Erken başlangıçlı VİP sıklıkla antibiyotiklere duyarlı bakterilere bağlı olmakta ve çok daha iyi prognozla seyretmektedir (2). Geç başlangıçlı VİP’ten ise çoğunlukla çok ilaca dirençli bakteriler sorumlu bulunmaktadır. Erken başlangıçlı VİP olgularında da son 90 gün içerisinde hastaneye yatış veya antibiyotik kullanım öyküsünün bulunması; çok ilaca dirençli bakteriler ile kolonizasyon veya enfeksiyon riskini arttırmaktadır (2). Güncel kılavuzlarda, etken patojenler arasındaki bu farklılığa vurgu yapılarak, çok ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon için risk faktörü bulunmayan erken VİP olgularında; antibiyotik spektrumunun dar tutulması önerilmektedir. Ancak son yıllarda; epidemiyolojik ve mikrobiyolojik risk faktörlerinde ortaya çıkan değişimlere bağlı olarak (immüsupresyon / sağlık bakımı ile ilişkili durumlar gibi) erken ve geç başlangıçlı VİP olgularındaki etyolojik farklılıkların yeniden sorgulanması gerekliliği doğmuştur (18). Marcos I Restrepo ve arkadaşlarının (19) yaptığı bir çalışmada; erken ve geç VİP olguları arasında, çok ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon açısından anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir.

Epidemiyolojiye ait veriler, ulusal ya da uluslararası sürveyans verileri ve hastane enfeksiyonu kontrol çalışmalarından elde edilmektedir. Ülkemizde UHESA; Türkiye genelinde kamu hastaneleri, üniversite hastaneleri, özel hastaneler, askeri hastaneler bazında sürveyans sonuçlarını toplamakta ve bu sonuçları yıllık olarak açıklamaktadır. 2013 yılı sonuçlarına göre Türkiye genelinde VİP hızı, Göğüs Hastalıkları yoğun bakım üniteleri için 1000 ventilatör gününde 15.8’dir. Bu oran; üniversite hastaneleri için 1000 ventilatör gününde 23.0, sağlık bakanlığına bağlı devlet hastaneleri için 13.8, sağlık bakanlığına bağlı eğitim ve araştırma hastaneleri için ise 11.2 olarak bildirilmiştir (5).

Etyolojide yer alan mikroorganizmalar; hastaneye, olgu popülasyonuna ve yoğun bakım ünitesinin özelliklerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Aynı lokalizasyonda zaman içerisinde etken



mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık oranları değişebilmektedir. Bu nedenle lokal sürveyans verilerine ihtiyaç vardır.

Olguların yaklaşık olarak % 70’inde etken, büyük çoğunluğunu *P. aeruginosa* (% 20) oluşturmak üzere non-fermentatif Gram negatif basillerdir. Bununla birlikte, % 20-40 olguda, çoğunluğunu metisiline dirençli suşlar oluşturmak üzere, *S. aureus* saptanmaktadır. *A. baumannii*’ye bağlı VİP sıklığı (% 7) ise, son iki dekada, iki katına ulaşmıştır (2). Tablo 1’de en sık ventilatör ilişkili pnömoni etkenleri özetlenmiştir.

**Tablo 1. Ventilatör ilişkili pnömonilerde en sık izole edilen bakteriyel ajanlar**

Erken VİP	Geç VİP
<i>S. pneumonia</i>	MRSA
<i>H. influenza</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>M. catarrhalis</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>S. aureus</i>	ESBL pozitif <i>K. pneumonia</i> , <i>E. coli</i> veya <i>Enterobacter</i> spp.
Anaerobik bakteriler	Karbapenemaz üreten <i>K. pneumonia</i> , <i>E. coli</i> veya <i>Enterobacter</i> spp.
<i>L. pneumophila</i>	

Kısaltmalar: MRSA; Metisilin dirençli *S. aureus*, ESBL; Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz

Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında; son üç ay içerisinde antibiyotik kullanımı ve hastaneye yatış öyküsü veya hastanede yatış süresinin 5 günün üzerinde olması, yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü, çok ilaca dirençli bakterilerin yüksek sıklıkta bulunduğu birimlerde yatış öyküsü, evde infüzyon tedavisi uygulanmış olması, hemodiyaliz programına dahil olma, son 30 gün içerisinde yara bakımı yapılmış olması, evde çok ilaca dirençli bakteriler ile enfekte kişilerin bulunması ve immüsupresyon varlığı durumlarında, çok ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon riski artmaktadır (20). Ventilatör ilişkili pnömoni için klinik kuşku varlığında, etken mikroorganizmaların lokal sürveyans verilerine göre öngörülerek ampirik antibiyotik tedavinin erken dönemde başlatılması, VİP’e bağlı mortaliteyi azaltmaktadır (14).

## 2.2 PATOGENEZ

Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde orofarinks mukozası, *S. viridans*, *Haemophilus* spp. ve anaerob bakteriler ile kolonize, alt solunum yolları steril durumdadır. Yoğun bakım olgularında ve entübe olgularda ise; ilk 48 saat içinde üst solunum yolları florası, hastane florası ile (sıklıkla non-fermentatif Gram negatif basiller ve *S. aureus*) yer değiştirmektedir. Hastane florasında yer alan bakterilerin patojen hale gelerek alt solunum yollarına iletilmesini; konağın immün durumu, mikroorganizmanın tipi, virulansı ve miktarı belirlemektedir (6).

Mikroorganizmaların alt solunum yollarında kolonize olabilmesi için; fiziksel bariyerleri geçerek doğal ve adaptif immün yanıtta ait hücre ve efektör molekülleri etkisiz hale getirmesi gerekmektedir. Kemoterapi veya immünmodülatör ilaç kullananlar, önceden antibiyotik tedavisi ile invaziv medikal veya cerrahi uygulanmış olgular, nozokomiyal pnömoni gelişimi için risk altındadır (9).

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişiminde ise; esas olarak entübasyon ile trakea mukozası zarar görmekte, havayollarının doğal mekanik bariyerleri olan silli epitelyum ve mukosilier klirens bozulmaktadır. Öksürük refleksi kaybolmakta ve hastane florasıyla yer değiştirmiş olan üst solunum yolları florası, alt solunum yollarına iletilmektedir. Tek başına entübasyon, pnömoni riskini 6-21 kat arttırmaktadır (12).

Patojen mikroorganizmaların alt solunum yollarına iletimi başlıca; orofaringeal sekresyonların aspirasyonu veya endotrakeal tüp kafının etrafındaki kolonize bakterilerin alt solunum yollarına mikroaspirasyonu ile gerçekleşmektedir. Aspirasyon riskini; disfaji, entübasyon ve sedasyon uygulaması arttırmaktadır (9, 20).

Endotrakeal tüp kafının iki ucu arasındaki basınç farkının, sekresyonların trakea yönünde akışına olanak sağlayacak şekilde tutulması, mikroaspirasyonların miktarını arttırmaktadır. Endotrakeal tüp içi aspirasyonlar, kaf basıncında düşme, ekspirasyon sonu pozitif basıncı (PEEP)'nin düşük tutulması, ventilasyondan ayrılma ve negatif trakeal inspiratuvar basınçlar, mikroaspirasyon miktarı ile ilişkili bulunan klinik durumlardır. Valencia M ve arkadaşları (21) tarafından kaf basıncındaki fark edilmeyen düşüşlerin VİP gelişimine etkisini araştırmaya yönelik yapılmış çalışmada; otomatik yöntemle devamlı kaf basıncının ölçüldüğü grupta, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, VİP gelişme oranı, zamanı ve etken dağılımı açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir.

Ventilatör ilişkili pnömoni patogenezinde yer alan diğer bir mekanizma, bakterilerin endotrakeal tüpe, sağlık hizmeti veren kişilerin ellerinden veya kontamine solunum cihazlarından direkt inokulasyonudur. Endotrakeal tüp, mikroorganizmalar tarafından etrafında biofilm tabakası oluşturularak devamlı mikroorganizma kaynağı haline dönüşebilmektedir (17). Biofilm; bakteriler tarafından canlı veya cansız bir yüzey üzerinde oluşturulan, polimerik matriks yapı ile organize olmuş bakteriyel hücre topluluğudur. Bu yapı, üzerinde olduğu yüzeye yapışık durumdadır. Koruyucu glikokaliks tabaka sayesinde, antibiyotiklerin etkinliğini azaltmaktadır.

Patojen bakterilerin; alt solunum yollarına inhalasyon yoluyla, enfekte intravenöz kateterlerden hematogen yolla ve gastrointestinal sistemden bakteriyel translokasyon yolu ile yayılımı, VİP patogenezinde daha az sıklıkta rol alan diğer mekanizmalardır (14).

### **2.3 RİSK FAKTÖRLERİ**

“American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America” (ATS/IDSA) 2005 uzlaşısı raporunda VİP için risk faktörleri; değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri, hastane yatışı ve tedavi uygulamaları ile ilişkili risk faktörleri olarak gruplandırılmıştır (22). Ventilatör ilişkili pnömoni gelişiminin önlenmesinde, risk faktörlerinden değiştirilebilir olanlarına yönelik koruyucu önlemler ve tedaviler üzerinde durulmaktadır. Tablo 2’de VİP gelişimi için risk faktörleri özetlenmiştir. (2, 23). Ayrıca, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olgularında, uzamış mekanik ventilasyon süresine ve yoğun sedatif kullanımına bağlı olarak, entübasyonun 10. gününden sonra VİP insidansında artış olduğu belirtilmiştir (24).

**Tablo 2. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi için risk faktörleri**

<b>Olgu ilişkili risk faktörleri</b>	<b>Hastane yatışı ile edinilen risk faktörleri</b>	<b>Tedavi ilişkili risk faktörleri</b>
İleri yaş	Bronkoskopi	Antiasid
Erkek cinsiyet	Entübasyon	Son 90 gün içinde antibiyotik
Yanık	Enteral beslenme	Aşırı sedasyon
Kronik/Yapısal akciğer hastalığı	Ventilatör devrelerinin sık değişimi	İmmüsupresif ilaçlar (Kortikosteroid)
Sigara	Aspirasyon	İntavenöz sedatifler, nöromusküler blokörler
Koma	Yoğun bakımda çok ilaca dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon	Önceki antibiyotikler (özellikle üçüncü kuşak sefalosporin)
Gastrik kolonizasyon	≥ 5 gün hastanede yatış	Eritrosit replasmanı (immünmodulator etki)
Orofarinks kolonizasyonu	Uzamış hastane ve yoğun bakım yatış süresi	Stres ülser profilaksisi (H <sub>2</sub> reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri)
İmmüsupresyon	Uzamış entübasyon	
Malnütrisyon	Mekanik ventilasyon	
Nörolojik/Nöromusküler hastalık	Birden çok santral venöz kateterizasyon	
Bozulmuş bilinç durumu	Nazogastrik sonda	
Organ yetmezliği	Re-entübasyon	
Postoperatif dönem	Supin pozisyon	
Travma	Torasik cerrahi	
Sepsis	Yoğun bakımdan başka bir hastane birimine transfer	
	Trakeostomi	

Not: 23 numaralı kaynaktan alınmıştır.

## 2.4 TANI

### 2.4.1 Klinik Tanı

Entübasyondan en erken 48 saat sonra ortaya çıkan ateş yüksekliği, pürülan sekresyon, lökositoz (lökosit > 12000/mm<sup>3</sup>) veya lökopeni (lökosit < 4000/mm<sup>3</sup>), oksijenizasyonda ve dakika ventilasyonunda bozulma ile

birlikte; iki veya daha fazla seri akciğer grafisinde yeni gelişen veya progresyon gösteren konsolidasyon veya erimli lezyonların varlığı, ventilatör ilişkili pnömoniye akla getirmelidir. Oskültasyonda sekretuar raller, özellikle yaşlılarda mental durumda bozulma gibi spesifik olmayan bulgular da ortaya çıkmaktadır (25). Radyolojik bulguların; atelektazi, akciğer ödemi, etyolojisi bilinmeyen ARDS, pulmoner emboli gibi sık görülen patolojiler ile karışabilmesi, akciğer grafisinin kısıtlılıklarıdır. Ancak, radyolojik tanı için rutin olarak bilgisayarlı tomografi taraması da önerilmemektedir.

Postmortem olgular üzerinde yapılmış çalışmalarda, tek başına klinik kriterlerin varlığının tanı için yeterli olmadığı gösterilmiştir. Fabregas ve arkadaşları (26) yaptıkları postmortem çalışmada; radyolojik kriterlere iki veya daha fazla klinik kriterin eşlik etmesi durumunda, VİP tanısı koymada özgüllüğünün % 75, duyarlılığının % 69 düzeyinde kaldığını göstermişlerdir.

Tanıda klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik kriterler birarada kullanılmaktadır.

#### **2.4.2 Mikrobiyolojik Tanı**

Klinik ve radyolojik bulgular varlığında VİP tanısı koyabilmek için, şu mikrobiyolojik kriterlerden en az birinin bulunması gereklidir: Başka bir enfeksiyon odağı yokluğunda kan kültüründe üreme, plevral sıvı kültüründe üreme, bronkoalveoler lavaj (BAL) veya korumalı fırçalama örneği (PSB)'nin kantitatif kültüründe üreme, BAL sıvısının Gram boyamasında hücre içi % 15'in üzerinde bakteri, histopatolojik kanıt (2). Ancak VİP tanısı koymak için klinik ve radyolojik bulguların varlığı gerekliken, mikrobiyolojik kanıt zorunlu değildir (27,28). Klinik kuşku varlığında, alt solunum yollarının patojen mikroorganizmalar ile kolonizasyonunun enfeksiyondan ayırımında, alt solunum yolu örneklerinin kantitatif incelemesi yapılmaktadır.

##### **2.4.2.1 Alt Solunum Yolu Örneklemeleri**

Alt solunum yolu örneklemelerinde bronkoskopik ya da non-bronkoskopik yöntemler kullanılmaktadır. Bronkoskopik yöntemler; BAL ve PSB, non-bronkoskopik yöntemler ise; endotrakeal aspirasyon (ETA) ve mini-BAL'dır.

Bronkoskopik ve non-bronkoskopik yöntemlerin karşılaştırıldığı bir meta-analizde; bronkoskopik yöntemlerin, mortalite yanısıra, hastane, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon süreleri üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (29).

#### 2.4.2.2 Alt Solunum Yolu Örneklerinin Kantitatif Kültürü

Ventilatör ilişkili pnömoninin bakteriyolojik tanısı için, alt solunum yollarından bronkoskopik / non-bronkoskopik yöntemlerle elde edilen materyallerin kantitatif incelemeleri önerilmektedir. Kantitatif kültürde, patojen mikroorganizmaların belirli bir eşik değer üzerindeki üremeleri, anlamlı kabul edilmektedir. Bu değer, materyalin niteliği, örnekleme yöntemi ve örnekleme zamanına bağlı olarak değişmektedir.

Endotrakeal aspirasyon, en çabuk, kolay ve ucuz yöntemdir. Güncel kılavuzlarda, kantitatif kültür yöntemlerinin özellikle; ETA ve PSB için kullanılması önerilmektedir (2). Tablo 3'te alt solunum yolu örneklemelerinin kantitatif kültürlerinde pozitif üreme için anlamlı kabul edilen eşik değerler özetlenmiştir.

**Tablo 3. Alt solunum yolu örneklemelerinin kantitatif kültürleri için kabul edilen eşik değerler**

Yöntem	Eşik değer
<b>Akciğer parankim biyopsisi</b>	$>10^4$ kob/g (doku)
<b>Bronkoskopik yöntemler</b>	
BAL	$\geq 10^4$ kob/ml
PSB	$\geq 10^3$ kob/ml
<b>Non-bronkoskopik yöntemler</b>	
ETA	$\geq 10^5$ kob/ml
Mini-BAL	$\geq 10^4$ kob/ml

Kısaltmalar: kob; koloni oluşturan birim, BAL; bronkoalveoler lavaj, PSB; korumalı fırçalama örneği, ETA; endotrakeal aspirasyon

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı koymada; kantitatif BAL örneklemesinin duyarlılığı % 42-93, özgüllüğü % 45-100 arasında değişmektedir. Bronkoalveoler lavaj; VİP hastalarının % 25'inde tanısız olmadığı gibi, % 20'sinde de yanlış pozitif sonuçlanmaktadır (30). Tablo 4'te bronkoskopik ve non-bronkoskopik tanı yöntemlerinin VİP tanısındaki duyarlılık ve özgüllükleri özetlenmiştir (30).

**Tablo 4. Bronkoskopik ve non-bronkoskopik tanı yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri**

Yöntem	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
<b>Bronkoskopik yöntemler</b>		
BAL	42-93	45-100
PSB	91	78
<b>Non-bronkoskopik yöntemler</b>		
ETA	63	55
Mini-BAL	63-100	66-96

Kısaltmalar: BAL; bronkoalveoler lavaj, PSB; korumalı fırçalama örneği, ETA; endotrakeal aspirasyon

Bir meta-analizde; alt solunum yolu örneklemelerinin kültüründe kantitatif ya da kalitatif yöntemlerin kullanılmasının, prognoz göstergeleri açısından (mortalite, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon süresi) anlamlı farklılık yaratmadığı gösterilmiştir (31). Ancak mevcut veriler doğrultusunda güncel kılavuzlarda, invaziv tanı yöntemlerinin kullanılması ve alınan örneklerin kantitatif kültür yöntemiyle incelenmesi önerilmektedir.

Antibiyotik tedavisi başladıktan 24-72 saat sonra alınan alt solunum yolu örneklerinin yanlış negatif sonuçları nedeniyle, kantitatif kültür yönteminin duyarlılığı azalmaktadır. Bu nedenle alt solunum yolu örneklemelerinin, antibiyotik tedavisine başlamadan önce yapılması önerilmektedir. Ancak bu durum ampirik antibiyotik tedavisine başlangıç zamanında gecikmeye yol açabileceğinden, örnekleme yönteminin kantitatif kültür pozitifliği için kabul edilen eşik değerin değiştirilmesi gündeme gelmektedir. Örneğin, örnekleme yapılmadan antibiyotik tedavisi başlanmış olan bir olguda, BAL yöntemi için eşik değer 0.1 oranında azaltılabilir (2, 32).

#### **2.4.3 Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru**

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı için altın standart bir yöntem bulunmamaktadır. Bununla birlikte, alt solunum yolu örneklerinin (bronkoskopik veya non-bronkoskopik) kantitatif mikrobiyolojik analizine klinik parametrelerin eklenmesi, tanı olasılığını arttırmaktadır. Pugin ve arkadaşları (33) tarafından tanımlanmış olan “Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru” (KPİS), VİP tanısı koymada yol gösterici bir skorlama sistemidir. Bu skorlamada yer alan parametreler Tablo 5’te gösterilmiştir. Pugin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; KPİS > 6 bulunmasının VİP tanısı koymadaki duyarlılığını % 93, özgüllüğünü % 100 bulmuşlardır. Ancak çalışmaya sadece 28 olgunun dahil edilmiş olması ve VİP tanısını koymada artık altın standart bir yöntem olarak kabul edilmeyen BAL’da saptanan tüm bakteri türlerinin logaritmik toplamının (bakteriyel indeks) kullanılması, bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır (34). Postmortem çalışmalarda; aynı eşik değer ile VİP tanısında KPİS’in % 72-77 duyarlılık, % 42-85 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (23,35). Luyt ve arkadaşlarının (36) 201 olgu üzerinde yaptığı ve VİP tanısı için altın standart yöntem olarak kantitatif kültür sonuçlarının kabul edildiği çalışmada; VİP gelişen olgular ile gelişmeyenler arasında bazal KPİS değerleri açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiş, VİP tanısı koymada KPİS’in duyarlılığı % 89, özgüllüğü % 44

bulunmuştur. Kültür sonuçlarının skorlama dışında tutularak KPİS'in modifiye edildiği bir başka çalışmada ise, duyarlılık % 60, özgüllük % 43'e düşmüştür (37). Skorun > 6 bulunması; bakteriyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonu olan olgularda, VİP ile iyi koreledir. 1999 ve 2010 yılları arasında yapılmış 13 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, KPİS'in duyarlılığı % 33-97 (havuzlanmış duyarlılık; % 65), özgüllüğü % 42-100 (havuzlanmış özgüllük; % 64) olarak saptanmıştır (38).

Son çalışmalarda saptanan düşük duyarlılık ve özgüllük yanısıra, akut akciğer hasarı ve travma olgularında validasyonunun bulunmaması, klinisyenler arasındaki uygulama farklılıkları, KPİS'in VİP tanısındaki yerini tartışmalı hale getirmektedir (39). Ventilatör ilişkili pnömoni için altın standart bir tanı yönteminin bulunmaması ve BAL'ın altın standart yöntem olarak kabul edilmesi, son çalışmalarda saptanan başlıca kısıtlılıklardır (40).

**Tablo 4. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru**

Değişkenler	Puan 0	Puan 1	Puan 2
Vücut sıcaklığı (°C)	≥ 36.1, ≤ 38.4	≥ 38.5, ≤ 38.9	≥ 39, ≤ 36
Lökosit (µ/L)	≥ 4000, ≤ 11000	< 4000, > 11000	
Sekresyon	Yok	Var, pürülan değil	Var, pürülan
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 240 ya da ARDS		< 240 ve ARDS değil
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Diffüz ya da yamalı infiltrasyon	Lokalize infiltrasyon
Mikrobiyoloji	Üreme yok ya da hafif var	Orta ya da fazla üreme / Gram boyamada saptanan patojen ürerse +1	

#### 2.4.4 Biyolojik Belirteçler

Biyolojik belirteçler; VİP tanısı koymada, prognozun ve antibiyotik tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde katkı sağlamaktadır.

Yoğun bakımda VİP ayırıcı tanısının yapılmasında ve mikrobiyolojik tanının elde edilmesinde yaşanan zorluklar; uygun antibiyotik tedaviye erken dönemde başlanamamasına veya bu antibiyotiklerin gereksiz kullanımına neden olabilmektedir. Klinik ve bakteriyolojik bulguların varlığında biyolojik belirteçler; VİP tanısının hızlı ve doğru konulmasında, diğer yöntemleri tamamlayıcı özelliktedir (37,41). Bununla birlikte;



önceden antibiyotik kullananlarda, bakteri yükünün azalmasına bağlı olarak serumdaki biyolojik belirteçlerin düzeylerinde de azalma ve yalancı negatiflikler görülebilmektedir.

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısını koymada ve prognozunu öngörmeye üzerinde çalışılan biyolojik belirteçler; prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP), “soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1” (sTREM-1), interlekin 1-beta (IL-1 $\beta$ ), kopeptin, granulosit koloni stimulan faktör, makrofaj inflamatuvar protein-1-alfa, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, sürfaktan protein D, endotoksin, elastindir (14).

#### 2.4.3.1 Prokalsitonin

116 aminoasit uzunluğunda bir peptid olan PCT, kalsitonin hormonunun prekürsörüdür. Sistemik inflamatuvar yanıt sırasında, akciğer ve intestinal sistemde yer alan nöro-endokrin hücrelerden salınır (42). Normal koşullarda serumda çok düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. İnflamasyon ile ilişkili bazı durumlarda serum PCT düzeyinde ılımlı bir artış görülmekle birlikte, bakteriyel enfeksiyonlarda belirgin artışı söz konusudur (43).

Çalışmalarda prokalsitoninin; VİP tanısı konulması ve etkenin doğru tanınmasındaki rolü ile tedavi süresinin ve prognozunun öngörülmesindeki etkisi üzerinde durulmaktadır. Beş çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde; farklı yoğun bakım popülasyonlarında VİP tanısı için PCT duyarlılığının % 41-100, özgüllüğünün % 24-100 arasında değiştiği ve VİP tanısını koymada güvenilir bir belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır (37). Ramirez ve arkadaşlarının (44) yaptığı çalışmada, VİP tanısında KPİS’in duyarlılığının PCT ile benzer, özgüllüğünün PCT’den daha düşük olduğu; ikisinin birlikte kullanımının, KPİS’in özgüllüğünü arttırdığı saptanmıştır. Stolz ve arkadaşlarının (45) yaptığı bir çalışmada; VİP’te antibiyotik süresi kararının PCT izlemine göre verilmesinin, gereksiz antibiyotik kullanımını önlediği gösterilmiştir. Geniş, çok merkezli, randomize kontrollü “proHOSP” çalışmasında ve Kristoffersen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da; PCT izlemi yapılan gruplarda gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılarak, antibiyotik sürelerinin kısaldığı gösterilmiştir (46,47).

Charles ve arkadaşlarının (48) yaptığı bir çalışmada; PCT düzeylerinin, Gram pozitif ve Gram negatif bakteriyemiler arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır. Buradan yola çıkarak serum PCT düzeylerinin, Gram pozitif veya Gram negatif bakteriler ile gelişen VİP’ler arasında farklılık gösterip göstermediği, güncel

çalışmalarla araştırılmıştır. Ancak Borkowska ve arkadaşlarının (49) yaptığı çalışmada, Gram pozitif veya Gram negatif bakterilerle gelişen VİP olguları arasında, PCT düzeylerinde farklılık bulunmadığı gösterilmiştir.

Luyt ve arkadaşlarının (50) yaptığı çalışmada; serum PCT'nin VİP'in 1., 3. ve 7. günlerindeki ölçümlerinin, kötü prognozun öngörülmesinde anlamlı olduğu bulunmuştur. Prokalsitonin düzeyleri; VİP'in birinci gününde 1 ng/mL, üçüncü gününde 1.5 ng/mL ve yedinci gününde 0.5 ng/mL'nin üzerinde olan olguların prognozunun daha kötü seyrettiği gösterilmiştir.

Son dönemde yapılan çalışmalarda ise; PCT'in VİP'in tanısından çok, tedavisinin izleminde ve antibiyotik süresinin ön görülmesinde uygun bir biyolojik belirteç olduğu üzerinde durulmaktadır (14,51).

#### **2.4.3.2 C-reaktif Protein**

C-reaktif protein, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  tarafından karaciğerden sentezlenen bir biyolojik belirteçtir. Bakteriyel enfeksiyonlar, yanık, malignite ve cerrahi müdahalelerde, serum CRP düzeyi artmaktadır (14).

Ventilatör ilişkili pnömonilerde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, serum CRP düzeylerinin izlemi önerilmektedir. CRP düzeyinin; tedavinin 4. gününde, başlangıç düzeyine göre % 40'dan daha fazla azalması, tedavi yanıtı açısından anlamlı kabul edilmektedir (1).

Hillas ve arkadaşları (52) 45 VİP olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada; CRP düzeylerinin hayatta kalan olgular ile eksitus olanlar arasında farklılık göstermediği, çok değişkenli analizlerde ise 4. ve 7. günlerde ölçülen CRP ile 1. ve 7. günlerde ölçülen PCT düzeylerindeki azalmanın, sağ kalımı öngören bağımsız değişkenler olduğu sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada; izlemde septik şok gelişen VİP olgularında, 1. ve 7. günlerde ölçülen CRP düzeyleri daha yüksek saptanmıştır.

#### **2.4.3.3 Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1**

İmmünglobulin G süper ailesi içinde, glikoprotein yapıda bir moleküldür. Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar sırasında, alveolar makrofajlar tarafından üretimi artarak, proinflamatuar sitokinlerin ve inflamatuvar yanıtın artışına yol açmaktadır. Bazı çalışmalarda, VİP olgularında BAL sıvısında saptanabildiği ve mekanik ventilatörlerin ekspiryum devresinde depozisyonunun olduğu gösterilmiştir (14). Bununla birlikte, sTREM'in VİP'in ayırıcı tanısındaki yeri tartışmalıdır. Gibot ve arkadaşlarının (53) yaptığı çalışmada; BAL

düzeylerinin ölçümünün, VİP olgularında tanıyı destekleyici olduğu gösterilmiştir. Guy J ve arkadaşlarının (54) yaptığı çalışmada ise, BAL'daki sTREM-1 düzeyinin VİP ayırıcı tanısında yol gösterici olmadığı saptanmıştır.

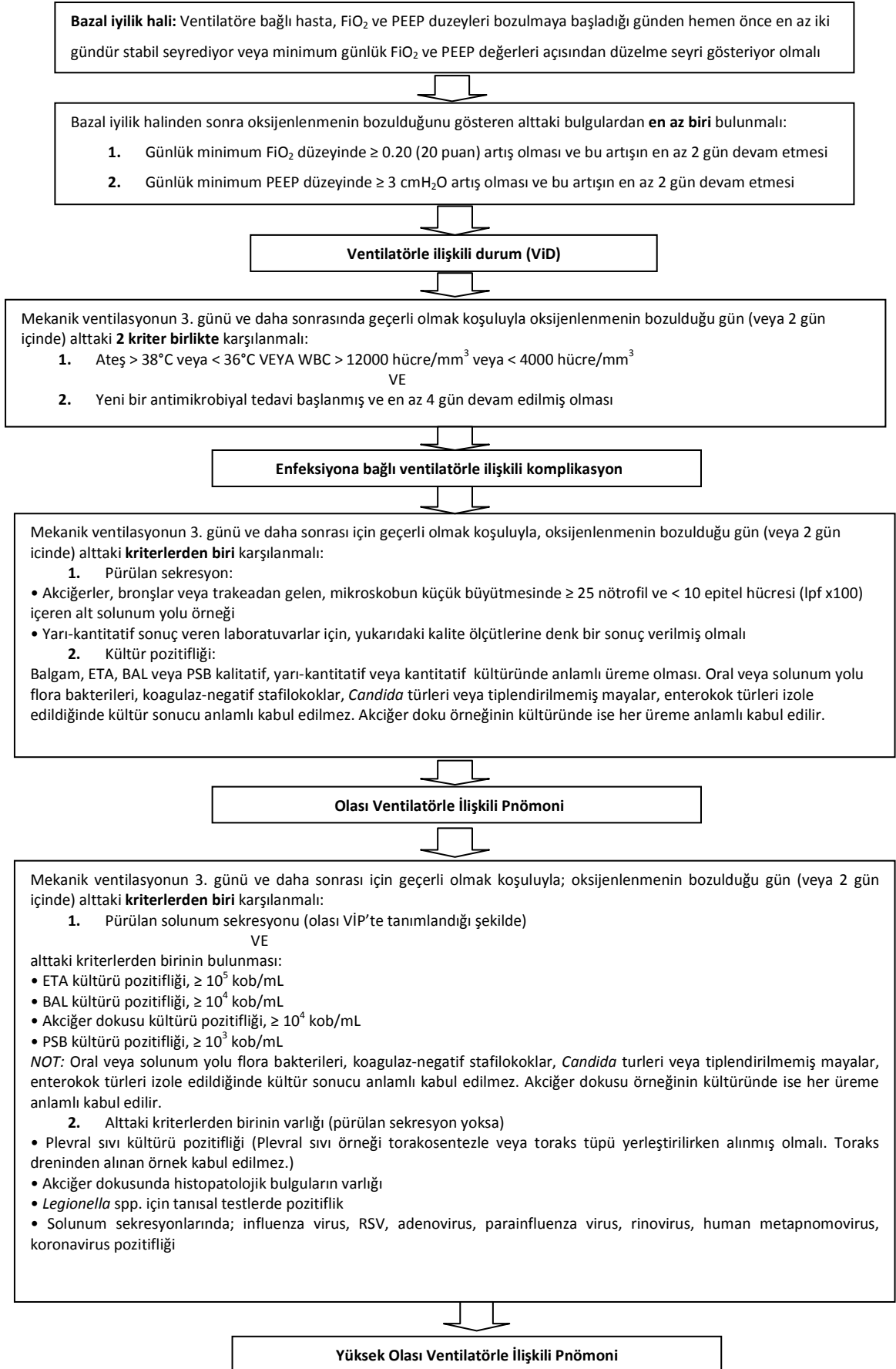
## **2.5 AYIRICI TANI**

Sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonların sürveyansında kullanılan olgu tanımları, “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) tarafından Ocak 2013’de güncellenmiştir. Ventilator ilişkili pnömoni tanısında; akciğer grafisinin yeterli olmadığına dair kanıtların artması ve radyolojik bulguların değerlendirilmesindeki kişisel farklılıklar nedeniyle akciğer radyolojisi tanı kriteri olmaktan çıkartılmış, PEEP ve/veya inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO<sub>2</sub>) düzeylerinde anlamlı artışla tanımlanan oksijenlenme bozukluğu tanıda belirleyici hale gelmiştir. Olgu tanımlarında ise “Ventilatörle İlişkili Olay (VİO)” başlığı altında; “Ventilatörle İlişkili Durum (VİD)”, “Enfeksiyona Bağlı Ventilatorle İlişkili Komplikasyon”, “olası VİP” ve “yüksek olası VİP” gibi farklı klinik kategoriler tanımlanarak yeni bir sürveyans algoritması oluşturulmuştur.

### **Ventilatörle ilişkili olay**

CDC 2013 güncellemesiyle geliştirilen yaklaşıma göre; mekanik ventilasyon desteğindeki olgularda gelişen pnömoni, ARDS, atelektazi ve pulmoner ödem gibi önlenabilir komplikasyonların tamamı VİO tanımı altında toplanmıştır. Tablo 6’da, VİO başlığı altında; VİD, enfeksiyona bağlı ventilator ilişkili komplikasyon, olası VİP ve yüksek olası VİP tanılarına algoritmik yaklaşım özetlenmiştir.

**Tablo 6. Ventilatörle İlişkili Olay tanı algoritması**



## 2.6 ÖNLENMESİ

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişiminin önlenmesindeki temel hedefler; invaziv mekanik ventilasyon süresinin kısaltılması ve havayollarının endojen ve ekzojen flora bakterileri ile kontaminasyonunun engellenmesidir.

### Değiştirilebilir Risk Faktörlerine Yönelik Önlemler (2, 28)

#### Genel Önlemler

1. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması (sağlık çalışanlarının eğitimi, alkol bazlı dezenfektanlar ile el dezenfeksiyonuna uyumun artırılması, izolasyon önlemlerine uyulması)
2. Yoğun bakım sürveyans kayıtlarının düzenli olarak tutulması

#### Entübasyon ve Mekanik Ventilasyon Uygulamalarına Yönelik Önlemler

1. Entübasyon ve re-entübasyondan kaçınılması
2. Non-invaziv mekanik ventilasyonun; uygun olgularda, invaziv mekanik ventilasyondan önce tercih edilmesi veya invaziv mekanik ventilatörden ayrılma döneminde kullanılması
3. Orotrakeal entübasyon ve orogastrik tüp uygulamalarının, nazotrakeal entübasyon ve nazogastrik tüp uygulamalarından önce tercih edilmesi
4. Subglottik sekresyonların devamlı aspirasyonu
5. Endotrakeal kaf basıncının 20 cmH<sub>2</sub>O'un üzerinde tutularak, patojen bakterilerin kaf etrafından alt solunum yollarına kaçışının önlenmesi
6. Ventilatör devrelerinde kontamine içeriğin temizlenmesi ve devrelerin kontaminasyonun önlenmesi
7. Mekanik ventilasyon süresinin kısaltılmasına yönelik önlemler alınması (sedasyona ara verilmesinin ve ekstübasyonun günlük olarak değerlendirilmesi)

#### Endotrakeal Aspirasyon, Baş Pozisyonu ve Beslenmeye Yönelik Önlemler

1. Enteral beslenen olgularda, aspirasyon riskini azaltmak için yatak başının 30-45<sup>0</sup>'lik açıda tutulması
2. İnce barsaklarda villüs atrofisinin ve böylece bakteriyel translokasyon gelişiminin önlenmesi için enteral beslenmenin tercih edilmesi

## **Bakteri Kolonizasyonunu Önlemeye Yönelik Önlemler**

Klorheksidin ile ağız bakımının, özellikle 24 saatten uzun süreli entübasyon uygulanan kardiyak cerrahi olgularında, VİP'ten korunmada etkili olduğu gösterilmiştir. CDC rehberleri, sadece bu olgularda klorheksidin ile ağız bakımı yapılmasını önermektedir. Bununla birlikte, 17 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, klorheksidinle ağız bakımı yapılmasının, VİP gelişme riskini % 40 düzeyinde azalttığı, ancak prognoz üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (55).

## **Stres Ülser Profilaksisi, Kan Ürünleri Transfüzyonu, Hiperglisemiye Yönelik Önlemler**

1. Stres ülser profilaksisinde H<sub>2</sub> blokör ajanlar yerine sukralfat kullanımının VİP gelişimini önlediği yönünde bildirimler yapılmakla birlikte, sukralfat kullanımının gastrik kanama riskini artırması nedeniyle bu konuda net görüş birliği bulunmamaktadır.
2. Eritrosit replasmanı ve diğer allojenik kan ürünleri transfüzyonları VİP gelişimini arttırmaktadır. Bu nedenle kan ürünleri transfüzyonlarından kaçınılması önerilmektedir.

## **2.7 TEDAVİ**

Kanıtla dayalı kılavuzlarda VİP olgularına yaklaşımda; ampirik antibiyotik tedavisine erken dönemde başlanması, tanıya hızlı gidilmesi, de-eskalasyon yapılarak gereksiz antibiyotik kullanımına bağlı direnç gelişiminin önlenmesi ve antibiyotik tedavisinin en kısa etkin süre ile sınırlandırılması önerilmektedir (2).

Ampirik antibiyotik seçimi, pnömoninin başlangıç zamanı ve çok ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon riskine göre belirlenmektedir. Çok ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon gelişimi için risk faktörü bulunmaması durumunda, erken başlangıçlı VİP tedavisine; *S. pneumonia*, *H. influenza*, metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve antibiyotiklere duyarlı Gram negatif enterik basilleri kapsayacak şekilde Seftriakson, kinolon, Ampisilin-Sulbaktam veya Ertapanem ile başlanması, *L. pneumophila* kuşkusu varlığında ise, florokinolon veya Azitromisin kullanımı önerilmektedir. Çok ilaca dirençli bakteriler için risk faktörü taşıyanlarda ve geç başlangıçlı VİP olgularında; antibiyotik spektrumu genişletilerek MRSA, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, ESBL ve karbapenemaz pozitif enterobakterleri (*Klebsiella* spp., *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp.) kapsayacak şekilde antipsödomonal sefalosporinler (Sefepim veya Seftazidim), antipsödomonal karbapenemler (İmipenem veya Meropenem), beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü

(Piperasilin-Tazobaktam) ve antipsödomonal florokinolon (Ciprofloksasin veya Levofloksasin) kombinasyonu veya aminoglikozit (Amikasin, Gentamisin, Tobramisin) ve Linezolid/Vankomisin kombinasyonu ile başlanmalıdır. Yanıt alınmayan olgularda sistemik tedaviye, inhalasyon şeklinde antibiyotik eklenmesi gündeme gelebilmektedir (9). Ampirik antibiyotik tedavisine başlandıktan 24-48 saat sonra, olguların klinik ve laboratuvar bulguları (ateş, vital bulgular, oksijenizasyon durumu, lökosit ve prokalsitonin düzeyi) ile mikrobiyoloji sonuçları değerlendirilerek, de-eskalasyon yapılmalıdır. Tedavi süresinin; yanıt alınan ve etyolojide çok ilaca dirençli bakterilerin bulunmadığı olgularda, 7 gün ile sınırlandırılması önerilmektedir.

### **Antibiyotik dirençleri**

Ventilatör ilişkili pnömonilerde giderek artan sıklıkla, çok ilaca dirençli *P. aeruginosa*, karbapenem dirençli *Acinetobacter* türleri ve üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli *E. coli* ve *Klebsiella* türleri etken olmaktadır. *P. aeruginosa*'da; florokinolon ve karbapenemlere karşı artan direnç oranları bildirilmektedir. *Acinetobacter* türlerinin ise 1/3'ünde karbapenemlere direnç söz konusudur. Çok ilaca dirençli *Acinetobacter* türlerinin büyük çoğunluğunda; florokinolon, aminoglikozid ve beta-laktamlara karşı da direnç mevcuttur. Çok ilaca dirençli *Acinetobacter* türlerinin tedavisinde, kolistinin tek başına kullanımı, ilaç direnci gelişimi nedeniyle önerilmemektedir (56).

Son yıllarda, ESBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumonia* ile VİP oranlarında artış bildirilmektedir. ESBL üretme özelliği plazmidler yoluyla veya kromozomal olarak aktarılmaktadır (57). Aminoglikozidlere karşı direnç gelişimi, sıklıkla plazmidler yoluyla aktarılmaktadır. ESBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumonia*, sıklıkla karbapenemlere duyarlıdır.

Antibiyotiklere direnç gelişiminin önlenmesi için; tedavi süresinin sınırlı tutulması ve de-eskalasyon yapılarak gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması gerekmektedir (2,58). Non-fermentatif Gram negatif bakterilerin etken olduğu VİP olgularında, kısa tedavi süreleri önerilmemektedir. Chastre ve arkadaşlarının (59) yaptığı VİP tedavisinde 8 günlük antibiyotik tedavisinin 15 günlük tedavi ile karşılaştırıldığı prospektif, randomize kontrollü çalışmada; iki grup arasında, 28 günlük sağ kalım, antibiyotik değişikliği, rekürren VİP atakları açısından anlamlı farklılıklar olmadığı gösterilmiştir. Ancak,

*P.aeruginosa*'yı da kapsayan non-fermentatif Gram negatif bakterilerle enfeksiyon durumunda, kısa süreli tedavi grubunda rekürren pulmoner enfeksiyonlar geliştiği saptanmıştır.

Antibiyotik tedavilerinde temel hedef, etkinliğin yüksek, direnç gelişiminin en düşük düzeyde tutulmasıdır. Bu koşulların sağlanması için, antibiyotiğe ait farmakokinetik/farmakodinamik parametrelerin en uygun hale getirilmesi gerekmektedir (58).

Antibiyotikler, antimikrobik etkinliklerini, “konsantrasyon” ya da “zaman” bağımlı olarak gerçekleştirmektedir. Konsantrasyon bağımlı etki ortaya çıkaran antibiyotiklerin etkinliğini belirleyen parametreler; “minimum inhibitör konsantrasyon” (MIC) ( $C_{max}/MIC$  oranı) veya “konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan” (AUC/MIC oranı)’dır. Antibiyotiklerin farmakokinetik/farmakodinamik özelliklerinin klinik ve bakteriyolojik yanıt üzerine olan etkisi, ilk kez Forrest ve arkadaşları (60) tarafından, nozokomiyal pnömonilerde florokinolonlara klinik ve bakteriyolojik yanıtın araştırıldığı bir çalışma ile ortaya konmuştur. Yaptıkları çalışma ile; AUC/MIC oranı 125’in altında bulunan olgularda, mikrobiyolojik yanıt % 40 düzeyinde iken, oranı 125’in üzerinde bulunan olgularda mikrobiyolojik yanıtın % 80 düzeyine çıktığını göstermişlerdir. Aminoglikozidler ve florokinolonlar etkinliklerini konsantrasyona bağımlı olarak ortaya çıkaran antibiyotiklerdir. Zamana bağımlı etki gösteren antibiyotiklerde klinik yanıtı belirleyen farmakokinetik/farmakodinamik parametre ise, MIC üzerinde kalan zaman ( $T > MIC$ )’dır. Klinik yanıtın elde edilmesi için gerekli  $T > MIC$  düzeyi antibiyotik grupları arasında farklılık göstermektedir. Örneğin karbapenemlerin maksimum etkinliği için sağlanması gereken  $T > MIC$  düzeyi % 40 iken sefalosporinler için bu düzey % 60-70’i bulabilmektedir. Antibiyotik grupları arasındaki bu değişkenlik, bakterisidal ve post-antibiyotik etkileri arasında farklılıktan kaynaklanmaktadır. Beta-laktam grubu antibiyotiklerde yükleme dozunun ardından 24 saatlik infüzyon uygulaması ile ya da aynı dozda ve aralıklarda, infüzyon süresinin otuz dakikadan üç saate kadar uzatılması ile  $T > MIC$  düzeyi artırılabilir (57).

Çok ilaca dirençli Gram negatif bakteriler ile VİP gelişiminde kombinasyon tedavisi uygulamalarının etkinlik/yan etki sonuçları ve beta-laktam grubu antibiyotiklerin antibiyotik etkinliğini arttırmak için, aynı dozda ve aralıklarda ancak infüzyon şeklinde uygulanması, VİP tedavisindeki tartışmalı konulardır.



## 2.8 PROGNOZ

### 2.8.1 Nefrotoksisite Değerlendirmesi

Nefrotoksisite değerlendirilmesi, hastaların bazal kreatinin düzeyleri ile VİP izleminde saptanan en yüksek kreatinin düzeylerinin RIFLE sınıflamasına göre karşılaştırılması ile yapılmaktadır (Tablo 7).

**Tablo 7. RIFLE evreleri**

<b>Risk (Evre 1)</b>	$\geq 1.5$ kat bazal kreatinin
<b>Injury (Hasar) (Evre 2)</b>	$\geq 2$ kat bazal kreatinin
<b>Failure (Yetersizlik) (Evre 3)</b>	$\geq 3$ kat bazal kreatinin ya da bazal kreatinin 4 mg/dl ve kreatinin artışı 0.5mg/dl den fazla
<b>Loss (Kayıp) (Evre 4)</b>	4 haftadan uzun renal replasman tedavisi
<b>ESRD (Son dönem böbrek yetmezliği) (Evre 5)</b>	3 aydan uzun renal replasman tedavisi

### 2.8.2 Mortalite

Ventilatör ilişkili pnömoniye atfedilen mortalite oranı % 33-50 arasında bildirilmektedir (61). Ancak bu oran, olgu populasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Örneğin; kardiyovasküler cerrahi olgularında % 16-57, travma olgularında % 21, cerrahi ve dahili olguların bir arada bulunduğu yoğun bakımlarda % 34 oranında bulunmuştur (62). Çok ilaca dirençli bakterilerden özellikle *P. aeruginosa* ve MRSA ile enfekte olanlarda ve bu bakterilere bağlı bakteriyemi durumunda, mortalite daha yüksek olarak saptanmaktadır (63).

### 2.8.3 Mekanik Ventilasyon, Yoğun Bakım ve Hastanede Yatış Süresi

Ventilatör ilişkili pnömoni, hastane yatış süresinde, hasta başına ortalama 7-9 gün artışa, mekanik ventilatör süresinde ortalama 10 gün artışa neden olmaktadır (2). Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri; VİP gelişmeyen olgular ile karşılaştırıldığında artmaktadır. Rello ve arkadaşlarının çalışmasında VİP gelişmeyen olgular ile karşılaştırıldığında, VİP gelişen olgularda mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri sırası ile ortalama 4.7 güne karşılık 14.3 gün; 5.6 güne karşılık 11.7 gün, 14.0 güne karşılık 25.5 gün bulunmuştur (64).

### 2.8.4 Maliyet

Ventilatör ilişkili pnömoni, hastane maliyetlerinde, hasta başına ortalama 40.000 USD artışa neden olmaktadır (2). Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında, enfeksiyon gelişmeyen olgular ile karşılaştırıldığında,

hastane maliyetleri daha yüksek olarak bulunmaktadır. Rello ve arkadaşlarının çalışmasında, VİP'in VİP gelişmeyen olgular ile karşılaştırıldığında hasta başına hastane maliyetlerini, 63.689 USD'dan 104.983 USD düzeyine arttırdığı bulunmuştur (64).

### **3. AMAÇ**

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı üçüncü seviye yoğun bakım ünitesinde, 2011-2013 yılları arasında entübe olarak izlenen ve izlemde VİP gelişen olgularda;

1. Demografik özellikler, VİP etkenleri, antibiyotik dirençleri ve prognoz değerlendirmesi
2. Bunları etkileyen parametrelerin tanımlanması
3. Bu değerlendirmelerin ve parametrelerin yıllar içerisindeki değişiminin ortaya konması

hedeflenmiştir.

### **4. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmamızda, 1 Ocak 2011-31 Aralık 2013 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği 8 yataklı üçüncü seviye yoğun bakım ünitesinde yatan ve 48 saatten uzun süre invaziv mekanik ventilasyon (İMV) uygulanan olgular taranmıştır. Klinik bulguları VİP ile uyumlu olup, alt solunum yolu örneklerinde bakteri izolasyonu sağlanan 121 olgu çalışmaya alınarak, verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

#### **4.1 DIŞLAMA KRİTERLERİ**

- 48 saatten daha kısa süre İMV uygulanan olgular
- Pnömoni kliniği bulunan ancak entübasyon öncesinde aynı bakteri ile enfekte olan olgular
- Ev tipi mekanik ventilatörü bulunan trakeostomili olgular

#### **4.2 VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ TANISI**

İnvaziv mekanik ventilasyon başladıktan en erken 48 saat sonra, akciğer grafisinde yeni ortaya çıkan ya da progresif gidişli infiltrasyon saptanan olgularda; aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması durumu VİP ön tanısı olarak tanımlanmıştır: Ateş ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) veya hipotermi ( $< 36^{\circ}\text{C}$ ), lökositoz ( $> 10.000/\text{mm}^3$ ) veya

lökopeni ( $< 4000/\text{mm}^3$ ), pürülan trakeal sekresyon varlığı (1). Bu durumu karşılayan olgulardan, ETA veya mini-BAL örneklerinin kantitatif mikrobiyolojik analizlerinde bakteri izole edilenlere, VİP tanısı konulmuştur. Olguların eş zamanlı KPİS değerleri de kayıt edilmiştir.

Endotrakeal aspirasyon ve mini-BAL yöntemiyle alınan örneklerin Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı'nda kantitatif ekim yöntemiyle kültürü yapılmıştır. Örneklerden hazırlanan preparatlar Gram boyama yöntemi ile boyanarak lökosit varlığı ve etken mikroorganizma morfolojisi değerlendirilmiştir. Üreyen bakterilerin identifikasyonunda konvansiyonel biyokimyasal yöntemler ve otomatize tanı sistemleri (VITEK 2, Vitek MS, BioMerieux, Fransa) kullanılmıştır. Kantitatif kültürlerde; ETA için  $10^5$  kob/mL, mini-BAL için  $10^4$  kob/mL ve üzerindeki üremeler anlamlı kabul edilmiş ve etkenlerin CLSI kriterleri doğrultusunda antibiyogramı yapılmıştır (65). Kültür antibiyogramda en az üç farklı antibiyotik grubuna direnç ya da orta düzeyde duyarlılığın saptanması durumu “çok ilaca dirençli” olarak kabul edilmiştir (66).

### 4.3 EPİDEMİYOLOJİK BULGULAR

1 Ocak 2011-31 Aralık 2013 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği 8 yataklı üçüncü seviye YBÜ'nde İMV uygulanan olgular, ay ve yıl sıralaması ile kaydedilmiştir. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı 2013 Yılı Raporu esas alınarak “Ventilatör kullanım oranı” ve “VİP hızı” aşağıda sıralanan formüllere göre hesaplanmıştır (5):

$$\text{Ventilatör kullanım oranı} = \frac{\text{Ventilatör günü}}{\text{Hasta günü}}$$

$$\text{Ventilatör ilişkili pnömoni hızı} = \frac{\text{VIP}}{\text{Ventilatör günü}}$$

İnsidans dansitesi; invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonlarının hızını belirlemede kullanılan, payda kısmında zaman faktörünü de kapsayan oran (67) olup, çalışmamızda VİP insidans dansitesi aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$\text{Ventilatör ilişkili pnömoni insidans dansitesi} = \frac{VIP}{\text{Toplam gün}} \times 1000$$

#### 4.4 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya alınan olgulara ait yaş, cinsiyet, alışkanlıklar, eşlik eden hastalıklar ve tedaviler, sağlık bakımı ilişkisi, aspirasyon öyküsü değerlendirilmiştir.

#### 4.5 HASTANEYE YATIŞ İLE EDİNİLEN RİSK FAKTÖRLERİ

Geliş ve entübasyon yeri, yatış tanısı, VIP öncesi invaziv ve/veya noninvaziv mekanik ventilasyon öyküsü, entübasyon gününe ait; laboratuvar bulguları, arter kan gazı sonuçları, APACHE II “Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation II” (68) ve böbrek yetmezliği [RIFLE (risk, hasar, yetersizlik, kayıp, son dönem böbrek yetmezliği)] (69) skorları, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı, ARDS, sepsis ve septik şok varlığı, ETA örneğinin bakteriyolojik inceleme sonuçları, izlemde uygulanan tedaviler, girişimler ve gelişen komplikasyonlar, VIP için hastane yatışı ile edinilen risk faktörleri olarak tanımlanarak kayıt edilmiştir.

#### 4.6 VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ BULGULARI

Çalışmaya alınan olguların VIP günleri kaydedilmiştir. Entübasyonun ilk dört günü içinde gelişen pnömoni “erken başlangıçlı”, beşinci gün ve sonrasında gelişen pnömoni ise “geç başlangıçlı” VIP olarak tanımlanmıştır. Ventilator ilişkili pnömoni tanısı konulduğu güne ait; vücut sıcaklığı, lökosit, CRP, PCT düzeyleri ile radyolojik bulgular kayıt edilmiştir. Klinik ve radyolojik olarak VIP ön tanısı konulan olguların, alt solunum yolu örneklemelerinin (ETA ve mini-BAL) kantitatif değerlendirme sonuçları dikkate alınmıştır. Alt solunum yolu örneğinin kantitatif incelemesinde üreme saptanarak VIP tanısı konulan olguların, klinik pulmoner enfeksiyon skorları hesaplanmıştır.

Ventilatör ilişkili pnömoni olarak değerlendirilen olgulara ampirik olarak başlanan antibiyotik tedavileri, bu antibiyotiklerin izole edilen mikroorganizmalara uygunluk durumu, alt solunum yolu örneğinde üreyen bakteriler, bu etkenlerin dirençli olduğu antibiyotikler ve etken patojenlere yönelik olarak başlanmış olan antibiyotik tedavileri de kaydedilmiştir.

Etkene yönelik antibiyotik tedavi süresi; 10 günün altı, 10-15 gün, 15 günün üzeri olarak gruplandırılmıştır.

Ventilatör ilişkili pnömoniye bağlı komplikasyonlar (sepsis, septik şok, vazopressör/inotrop gereksinimi,

bakteriyemi, nefrotoksisite) not edilmiştir. Sepsis/septik şok varlığı için, 2012 Uluslararası Sepsis Kılavuzu'nda tanımlanmış kriterler esas alınmıştır (70).

Ventilatör ilişkili pnömoni izleminde; alt solunum yollarında üreyen mikroorganizmanın kan kültüründe de izole edilmesi, VİP ilişkili bakteremi olarak tanımlanmıştır. Nefrotoksisite değerlendirmesi, olguların bazal kreatinin düzeyleri ile VİP izleminde saptanan en yüksek kreatinin düzeylerinin, RIFLE sınıflamasına göre karşılaştırılması ile yapılmıştır.

#### **4.7 KLİNİK YANIT VE BAKTERİYOLOJİK ERADİKASYON**

Çalışmaya dahil edilen olguların; 72. saatten itibaren, aşağıdaki kriterlerden en az birisini karşılayabilmesi “klinik yanıt” olarak kabul edilmiştir: Vücut sıcaklığının 36-37.5 C° aralığına gerilemesi, sekresyonların ve dolayısıyla endotrakeal tüp içi aspirasyon sıklığının azalması, lökosit, CRP veya PCT değerlerinin en az yarı yarıya düşmesi, vazopressör/inotrop ihtiyacının azalması veya ortadan kalkması, ekstübasyon kriterlerinin karşılanması

Ampirik veya etkene uygun antibiyotik tedavisi başladıktan en erken 72 saat sonra alınan alt solunum yolu örneğinin kantitatif incelemesinde etken patojenin izole edilmemesi durumu, “bakteriyolojik eradikasyon” olarak değerlendirilmiştir.

#### **4.8 İZLEMDE GELİŞEN HASTANE ENFEKSİYONLARI**

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısıyla çalışmaya alınan olguların izleminde gelişen hastane enfeksiyonları; ikinci VİP atakları ve bu enfeksiyonlara yol açan mikroorganizmalar kayıt edilmiştir.

#### **4.9 PROGNOZ DEĞERLENDİRMESİ**

Tüm olguların; invaziv mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, hastanede yatış süresi ve sağ kalım parametreleri kullanılarak prognoz değerlendirmeleri yapılmıştır.

#### **4.10 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER**

Çalışmanın istatistiksel analizleri için IBM SPSS 20.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılmıştır. Kategorik veriler; frekans ve yüzde oranları ile özetlenmiştir. Nümerik verilerin özetlenmesinde ortalama ve ortanca değerler kullanılmıştır.

Kategorik veriler arasındaki ilişki 'ki-kare' veya 'fisher's exact test' yöntemi (beklenen en düşük değerin 5'in altında olma durumunda "fisher's exact test", diğer durumda "pearson ki-kare testi") kullanılarak değerlendirilmiştir.

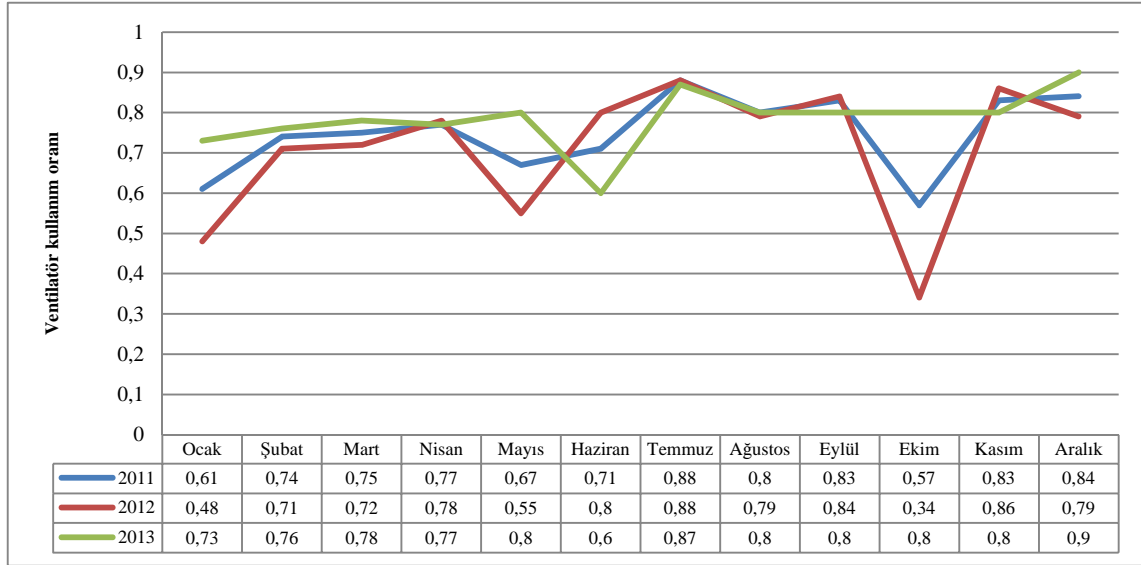
İki grup arasındaki nümerik değişkenlerin karşılaştırılmasında "iki grup T testi" kullanılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olan değişkenlerde nümerik değişkenlerin karşılaştırılması "One-way Anova" testi ile yapılmıştır. Varyans analizinden sonra, gruplar arasındaki farkın anlamlı bulunduğu grupların ikili analizlerinde post-hoc yöntem olarak, Bonfermoni testi kullanılmıştır. Prognozu öngörmede, univariate analizlerde anlamlı bulunan değişkenler ve klinik anlamı olan değişkenlere, "forward stepwise likelihood ratio" yöntemi uygulanarak lojistik regresyon analizleri yapılmıştır. Hastane ve yoğun bakım yatış süreleri üzerine etkisi olduğu bildirilen ve univariate analizlerde anlamlı bulunan değişkenler kullanılarak yapılan çoklu lineer regresyon analizinde anlamlı bulunan değerlere, "faktöriyel varyans" analizi yapılarak bağımsız değişkenler saptanmıştır.

## **5. BULGULAR**

### **5.1 EPİDEMİYOLOJİYE AİT BULGULAR**

#### **Ventilatör Kullanım Oranı:**

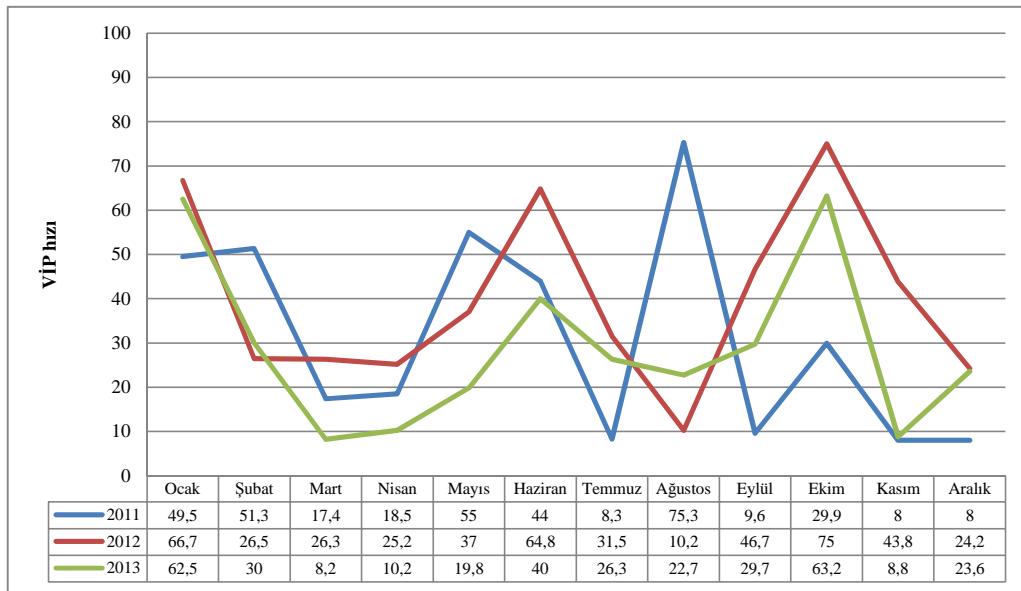
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniği 3. seviye YBÜ'de invaziv mekanik ventilatör kullanım oranları Şekil 1'de özetlenmiştir.



**Şekil 1. Yıllara ve aylara göre ventilatör kullanım oranları** (Yoğun bakım ünitesi 18 Mayıs 2012 tarihinde yenilenmiştir)

### Ventilatör İlişkili Pnömoni Hızı

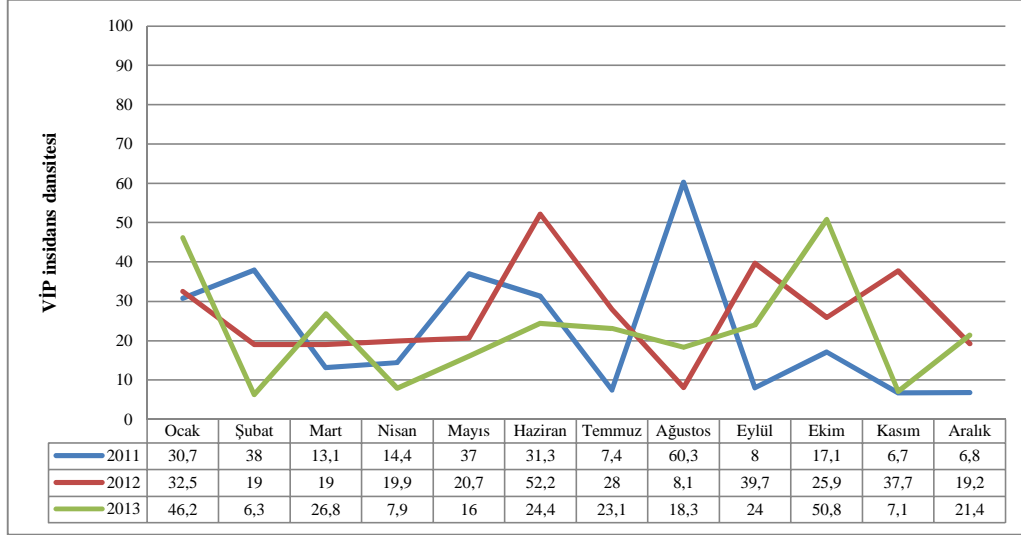
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniği 3. seviye YBÜ’de tanı konulan ventilatör ilişkili pnömoni hızları Şekil 2’de özetlenmiştir.



**Şekil 2. Yıllara ve aylara göre ventilatör ilişkili pnömoni hızları** (Yoğun bakım ünitesi 18 Mayıs 2012 tarihinde yenilenmiştir)

## Ventilatör İlişkili Pnömoni İnsidans Dansitesi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniği 3. seviye YBÜ'nde tanı konulan ventilatör ilişkili pnömoni insidans dansiteleri Şekil 3'de özetlenmiştir.



**Şekil 3. Yıllara ve aylara göre ventilatör ilişkili pnömoni insidans dansiteleri** (Yoğun bakım ünitesi 18 Mayıs 2012 tarihinde yenilenmiştir)

## 5.2 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya 121 olgu (87'si erkek, yaş ortanca değeri 72) dahil edilmiştir. Olguların 30'u (% 24.8) 60 yaş ve üzerindedir. 108 olguda (% 89.3) en az bir eşlik eden hastalık ve 52 olguda (% 43.0) sağlık bakımı ilişkisi saptanmıştır (Tablo 8).



**Tablo 8. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri**

<b>Yaş, ortanca (en düşük-en yüksek)</b>	72 (22-75)
<b>Cinsiyet (Erkek), n (%)</b>	87 (71.9)
<b>Alışkanlıklar, n (%)</b>	
- <b>Sigara</b>	
-Smoker	12 (10.0)
-Ex-smoker	56 (46.7)
-Non-smoker	27 (22.5)
- <b>Alkol</b>	9 (7.4)
<b>Eşlik eden hastalıklar, n (%)</b>	
- Hipertansiyon	46 (38.0)
- Kalp yetersizliği	38 (31.4)
- Diyabet	23 (19.0)
- Kronik böbrek yetmezliği	17 (14.0)
- Diğer immünespresif durumlar	15 (12.4)
<b>Aspirasyon öyküsü, n (%)</b>	15 (12.4)
<b>Sağlık bakımı ilişkisi, n (%)</b>	52 (43.0)
<b>Evde nebulizatör öyküsü, n (%)</b>	11 (9.1)
<b>Entübasyon öyküsü, n (%)</b>	63 (52.1)

\*Kaçak veriler dikkate alınmıştır.

### **5.3 HASTANEYE YATIŞ İLE EDİNİLEN RİSK FAKTÖRLERİ**

Çalışmaya alınan olguların çoğunluğu (% 47.1) acil servisten yatırılmış olup, en sık (% 22.3) yatış tanıları KOAH alevlenme ve HGP'dir (Tablo 9).

**Tablo 9. Çalışmaya alınan olguların başvuru risk faktörleri**

<b>Geliş yeri, n (%)</b>	
- Acil Servis	57 (47.1)
- Başka YBÜ	22 (18.2)
- Servis	14 (11.6)
- Başka Hastane	14 (11.6)
- Başka Servis	9 (7.4)
- Ev	5 (4.1)
<b>Yatış tanısı, n (%)</b>	
- KOAH alevlenme	27 (22.3)
- Hastanede gelişen pnömoni	27 (22.3)
- Toplumda gelişen pnömoni	12 (9.9)
- İmmüsupresyon zemininde pnömoni	12 (9.9)
- Sağlık bakımı ilişkili pnömoni	9 (7.4)
- Aspirasyon pnömonisi	7 (5.8)
- Pulmoner tromboemboli	5 (4.1)
- Enfekte bronşektazi	5 (4.1)
- Kalp yetersizliği	3 (2.5)
- İdiyopatik pulmoner fibrozis	3 (2.5)
- ARDS (etyolojisi bilinmeyen)	2 (1.7)
- Diğer	9 (7.4)
<b>Entübasyon yeri, n (%)</b>	
- Ege ÜTF Göğüs Hastalıkları YBÜ	52 (43.0)
- Ege ÜTF Acil Servis	32 (26.4)
- Ege ÜTF Diğer YBÜ	18 (14.9)
- Başka Hastane	10 (8.3)
- Ege ÜTF Göğüs Hastalıkları Servis	7 (5.8)
- Ege ÜTF Diğer Klinik	2 (1.7)

Kısaltmalar: KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ARDS; akut solunum sıkıntısı sendromu, Ege ÜTF; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, YBÜ; yoğun bakım ünitesi \*Kaçak veriler dikkate alınmıştır.

74 (% 61.2) olguda YBÜ'ye yatışta APACHE II skoru 20 ve üzerinde bulunmuştur. Başvuruda olguların % 95.0'ine antibiyotik başlanmıştır (Tablo 10).

**Tablo 10. Çalışmaya alınan olguların başvuru bulguları ve uygulamaları ile ilişkili risk faktörleri**

<b>Laboratuvar bulguları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hemogloblin, gr/dl (ort ± SD)</li><li>- Üre, mg/dl *</li><li>- Kreatinin, mg/dl *</li><li>- Albumin, gr/dl (ort ± SD)</li><li>- pH *</li><li>- PaCO<sub>2</sub>, mmHg *</li></ul>	11.1±2.0 71.0 (7-347) 1.0 (0.2-9.1) 3.1±0.7 7.38 (7.30-7.57) 38 (22-117)
<b>Hastalık ciddiyet skorları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- APACHE II (ort ± SD)</li><li>- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (ort ± SD)</li><li>- GKS *</li><li>- ARDS, n (%)</li></ul>	24.0±8.5 199.2±84.9 10.0 (3-15) 32 (26.4)
<b>ETA kültür pozitifliği, n (%)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>A. baumannii</i></li><li>- <i>P. aeruginosa</i></li><li>- MSSA</li><li>- MRSA</li><li>- <i>H. influenza</i></li><li>- <i>K. pneumonia</i></li><li>- ESBL pozitif <i>E. coli</i></li><li>- <i>S. marcescens</i></li><li>- <i>S. pneumonia</i></li><li>- <i>P. aeruginosa</i> ve <i>C. Striatum</i></li></ul>	44 (43) 13 (29.5) 7 (15.9) 5 (11.4) 5 (11.4) 4 (9.1) 3 (6.8) 3 (6.8) 2 (4.5) 1 (2.3) 1 (2.3)
<b>Antibiyotik tedavisi, n (%)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Tek ilaç</b><ul style="list-style-type: none"><li>-Antipsödomonal beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri</li><li>-Karbapenemler</li><li>-Solunumsal kinolonlar</li><li>-Üçüncü kuşak nonpsödomonal sefalosporin</li><li>-Tigesiklin</li><li>-Seftazidim</li></ul></li><li>- <b>Kombinasyon</b><ul style="list-style-type: none"><li>-Makrolid ve Piperasilin-Tazobaktam</li><li>-Makrolid ve Üçüncü kuşak sefalosporin</li><li>-Kolistin ve Tigesiklin</li><li>-Kolistin ve Karbapenem ve Sulbaktam</li><li>-Kolistin ve Tigesiklin ve Sulbaktam</li></ul></li><li>- <b>Diğer</b></li></ul>	115 (95) 30 (26.1) 21 (18.3) 15 (13.0) 9 (7.8) 3 (2.6) 2 (1.7) 8 (7.0) 5 (4.3) 3 (2.6) 2 (1.7) 2 (1.7) 13 (11.3)

Kısaltmalar: APACHE II; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, GKS; Glaskow koma skoru, ARDS; Akut solunum sıkıntısı sendromu, ETA; Endotrakeal aspirasyon, MSSA: Metisilin duyarlı *S. aureus*, MRSA; Metisilin dirençli *S. aureus*, ESBL; genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz \* Ortanca değer (En düşük-en yüksek) \*\*Kaçak veriler dikkate alınmıştır.

Yoğun bakıma yatışı takiben 69 olguya (% 57.0) parenteral beslenme, 51 olguya (% 42.1) sedasyon uygulanmış, 46 olguya (% 38.0) ise bronkoskopi yapılmıştır (Tablo 11).

**Tablo 11. Çalışmaya alınan olguların tedavi, girişim ve komplikasyonlar ile ilişkili risk faktörleri**

Mide koruyucu (H <sub>2</sub> blokör), n (%)	81 (66.9)
<b>Beslenme, n (%)</b>	
- Enteral	46 (38.0)
- Parenteral	69 (57.0)
- Enteral ve Parenteral	6 (4.9)
<b>Sedasyon, n (%)</b>	51 (42.1)
- Kürarlı kombinasyon	23 (45.1)
- Midazolam	12 (23.5)
- Haloperidol	11 (21.6)
- Deksmetomidin	5 (9.8)
<b>Sedasyon süresi (gün) *</b>	4 (1-30)
<b>Santral venöz kateter, n (%)</b>	58 (47.9)
<b>Bronkoskopi, n (%)</b>	46 (38.0)
<b>Bronkoskopi günü *</b>	5 (-31-52)
<b>Kardiyopulmoner resüsitasyon, n (%)</b>	21 (17.4)
<b>Kardiyopulmoner resüsitasyon günü *</b>	0 (-10-24)
<b>Komplikasyonlar (n, %)</b>	
- GİS kanama	14 (11.6)
- Kan transfüzyonu	81 (66.9)
- TDP transfüzyonu	30 (24.8)

Kısaltmalar: GİS; Gastro-intestinal sistem, TDP; Taze donmuş plazma \*Ortanca değer (en düşük-en yüksek)

\*\*Kaçak veriler dikkate alınmıştır.

## 5.4 VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ SONUÇLARI

### 5.4.1 Ventilator ilişkili pnömoni zamanı

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişme günü ortanca değeri 6 (2-24) gün olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan olguların 42'sinde (% 34.7) erken VİP, 79'unda (% 65.3) geç VİP saptanmıştır. Erken ve geç VİP gelişen olgular birbiriyle karşılaştırıldığında; geç VİP olgularında erkek cinsiyet oranı daha yüksek (p=0.005) ve başvuruda ARDS oranı daha fazla (p=0.029) bulunmuştur. Ayrıca, kreatinin düzeyi 1.3 mg/dL'nin altında olanlarda, başlangıç gününde septik şok tablosu bulunmayanlarda, santral kateter uygulananlarda ve kan transfüzyonu yapılanlarda, geç VİP oranı daha yüksek olarak saptanmıştır (sırasıyla; p=0.016, p=0.005, p=0.003 ve p=0.005). Erken VİP olgularında parenteral beslenme oranı daha yüksek (p=0.001) bulunurken, geç VİP olgularında izlemde hastane enfeksiyonu gelişme oranı daha yüksek (p=0.034) olarak saptanmıştır (Tablo 12).

**Tablo 12. Erken ve geç ventilatör ilişkili pnömoni gelişimini etkileyen parametreler**

	Erken VİP (n= 42)	Geç VİP (n= 79)	p değeri
Yatış günü ARDS	6 (18.8)	26 (81.2)	<b>0.029</b>
Kreatinin < 1.3 mg/dL	21 (26.6)	58 (73.4)	<b>0.016</b>
Erkek cinsiyet	37 (42.5)	50 (57.5)	<b>0.005</b>
Septik şok bulunmaması	19 (25.0)	57 (75.0)	<b>0.005</b>
Kan transfüzyonu	21(25.9)	60 (74.1)	<b>0.005</b>
Santral venöz kateter	15 (25.9)	43 (74.1)	<b>0.003</b>
Parenteral beslenme	32 (80.0)	8 (20.0)	<b>0.001</b>
İzlemde hastane enfeksiyonu	19 (26.8)	52 (73.2)	<b>0.034</b>

Kısaltmalar: ARDS; Akut solunum sıkıntısı sendromu

#### 5.4.2 Ventilatör İlişkili Pnömoni Bulguları

Başlangıç gününde 27 olguda (% 25.2)  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ateş yüksekliği, 12 olguda (% 11.2) ise hipotermi saptanmış, 63 olguda (% 58.8)  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  ve 38 olguda (% 35.5)  $\text{KPİS} > 6$  bulunmuştur. 99 (% 81.8) olgunun VİP tanısı için;  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ateş yüksekliği ya da hipotermi, lökositoz ya da lökopeni, sekresyon artışı kriterlerinden en az ikisini karşıladığı ve tüm olgularda VİP günü sekresyon artışı bulunduğu saptanmıştır. Ventilatör ilişkili pnömoni başlangıç gününe ait klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 13’de özetlenmiştir.

**Tablo 13. Çalışmaya alınan olguların ventilatör ilişkili pnömoni gelişme gününe ait bulguları**

Ateş ( $^{\circ}\text{C}$ ) *	37.6 (34.4-39.9)
Lökosit ( $/\text{mm}^3$ ) *	13345 (1140-66970)
CRP (mg/dL) *	9.7 (1.1-56.1)
PCT ( $\mu\text{g/L}$ ) *	0.66 (0.1-100.0)
KPİS *	6 (2-9)
Akciğer grafisi bulguları, n (%)	
- İki akciğer	62 (57.9)
- Tek akciğer-tek zon	26 (24.3)
- Tek akciğer-çok zon	19 (17.8)

Kısaltmalar: CRP; C-reaktif protein, PCT; Prokalsitonin, KPİS: Klinik pulmoner enfeksiyon skoru  
\*Ortanca değer (en düşük-en yüksek)

#### 5.4.3 Ventilatör İlişkili Pnömoni Tedavisi

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısıyla çalışmaya alınan 121 olgunun 72'sinde (% 72.6) alt solunum yolu örneklemesini takiben ampirik antibiyotik değişikliği yapıldığı görülmüş; kültür antibiyogram sonuçları ile karşılaştırıldığında bu değişikliğin 41 olguda (% 56.9) uygunsuz, 23 olguda (% 31.9) uygun, 8 olguda (% 11.1) yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır.

#### 5.4.4 Ventilatör İlişkili Pnömoni Etkenleri

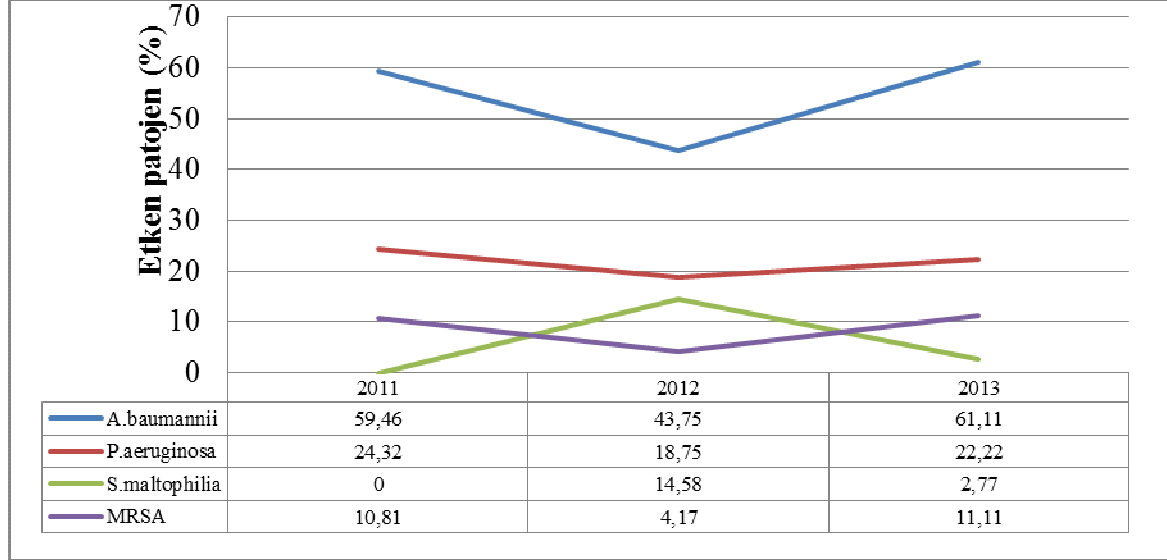
Çalışmaya alınan 121 olgunun alt solunum yolu örneklerinin kantitatif bakteriyolojik incelemesinde, en sık Gram negatif basiller (% 53.7'si *A. baumannii* olmak üzere) izole edilmiştir (Tablo 14).

**Tablo 14. Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında izole edilen mikroorganizmalar**

Etken	n (%)
<b>Gram negatif basil</b>	100 (82.6)
- <i>A. baumannii</i>	61 (50.4)
- <i>P. aeruginosa</i>	23 (19.0)
- <i>S. maltophilia</i>	8 (6.6)
- <i>E. aerogenes</i>	3 (2.5)
- ESBL pozitif <i>E. coli</i>	2 (1.6)
- <i>S. marcescens</i>	1 (0.8)
- <i>A. xylooxidans</i>	1 (0.8)
<b>İki Gram negatif basil</b>	3 (2.5)
- <i>A. baumannii</i> ve <i>P. aeruginosa</i>	2 (1.6)
- <i>A. baumannii</i> ve <i>E. aerogenes</i>	1 (0.8)
<b>Gram pozitif kok/basil</b>	13 (10.7)
- MRSA	8 (6.6)
- <i>C. striatum</i>	4 (3.3)
- <i>E. faecium</i>	1 (0.8)
<b>Gram negatif basil ve Gram pozitif kok/basil</b>	5 (4.1)
- <i>P. aeruginosa</i> ve <i>C. striatum</i>	2 (1.6)
- <i>A. baumannii</i> ve MRSA	1 (0.8)
- <i>S. marcescens</i> ve MRSA	1 (0.8)
- <i>E. faecalis</i> ve ESBL pozitif <i>E. coli</i>	1 (0.8)

Kısaltmalar: MRSA; Metisilin dirençli *S. aureus*, ESBL; genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz

En sık izole edilen Gram negatif basiller ile MRSA oranlarının yıllar içerisindeki değişimi Şekil 4’de özetlenmiştir.



Şekil 4. Yıllara göre en sık ventilatör ilişkili pnömoni etkenlerinin dağılımı

#### 5.4.5 Ventilatör İlişkili Pnömoni Etkenlerinde Antibiyotik Direnci:

Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında, izole edilen mikroorganizmaların kültür antibiyogram sonuçlarına göre antibiyotik dirençleri Tablo 15 ve Tablo 16’da özetlenmiştir.

Tablo 15. Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında antibiyotik dirençleri

Antibiyotik	n (%)
Genişletilmiş spektrumlu beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri	68 (62.9)
Antipsödomonal sefalosporinler	78 (72.2)
Karbapenemler	69 (63.8)
Aminoglikozidler	
• Gram negatif etken	40 (37.0)
• Gram pozitif etken	15 (83.3)
Metisilin	12 (66.6)

**Tablo 16. Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında izole edilen etkenlere göre antibiyotik dirençleri**

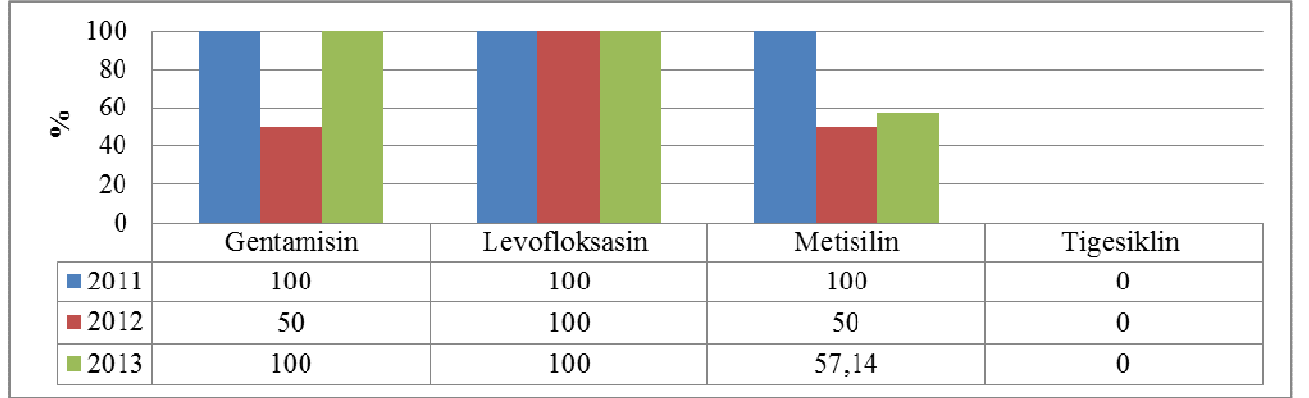
<b>Patojen / Antibiyotik direnci</b>	<b>n</b>	<b>Direnç (%)</b>
<i>S. aureus</i>	10	
• Metisilin	10	100.0
<i>E. faecalis</i>	2	
• Vankomisin	0	0
• Florokinolon	2	100.0
• Aminoglikozid	2	100.0
<i>P. aeruginosa</i>	27	
• Florokinolon	13	48.1
• Piperasilin-Tazobaktam	13	48.1
• Aminoglikozid	13	48.1
• Karbapenem	16	59.3
• Seftazidim	10	37.0
• Sefepim	9	33.3
<i>A. baumannii</i>	65	
• Karbapenem	57	87.7
<i>E. coli</i>	4	
• Seftazidim	1	25.0
• Karbapenem	3	75.0
• Florokinolon	0	0

Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında izole edilen mikroorganizmanın antibiyotik direncini etkileyen parametreler, tek ve çok değişkenli analizler ile araştırılmıştır. Tek değişkenli analizlerde; entübasyon öyküsünün genişletilmiş beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine, entübasyon öncesinde noninvaziv mekanik ventilasyon uygulamasının ise aminoglikozid grubu antibiyotiklere direnç gelişimini arttırdığı gösterilmiştir (sırasıyla  $p=0.01$  ve  $p=0.024$ ). Çok değişkenli analizlerde; entübasyon öyküsü bulunan ve Ege Üniversitesi Göğüs Hastalıkları YBÜ’de entübe edilen olgularda, genişletilmiş beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine direnç oranı daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0.044$  ve  $OR=2.44$ ,  $CI=1.024-5.830$  ve  $p=0.036$  ve  $OR= 2.67$ ,  $CI=1.064-6.724$ ). Ayrıca çok değişkenli analizlerde; entübasyon öncesi noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanmış olan olgularda, antipsödomonal sefalosporin grubu antibiyotiklere direnç oranı daha yüksek olarak saptanmıştır ( $p=0.037$  ve  $OR=2.64$ ,  $CI=1.061-6.599$ ).

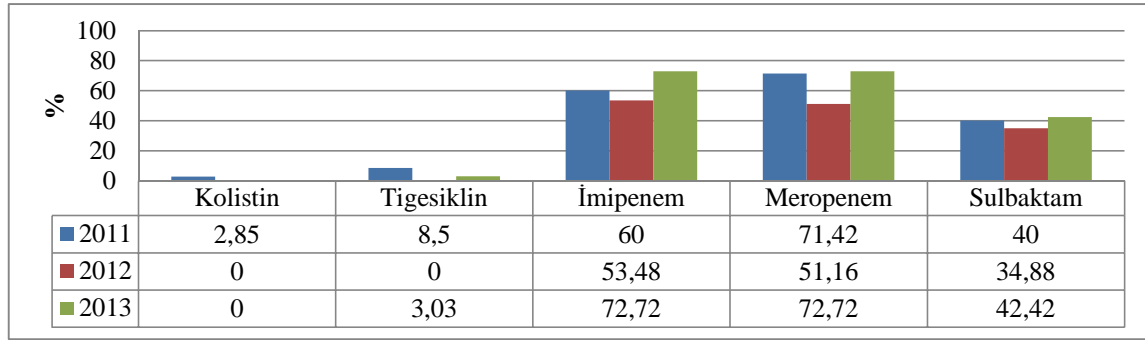
Çalışma grubumuzda yıllara göre alt solunum yolu örneklerinde izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları, Şekil 5 ve Şekil 6 (A, B ve C)’da özetlenmiştir. Yıllar içerisinde; Gram pozitif etkenler için



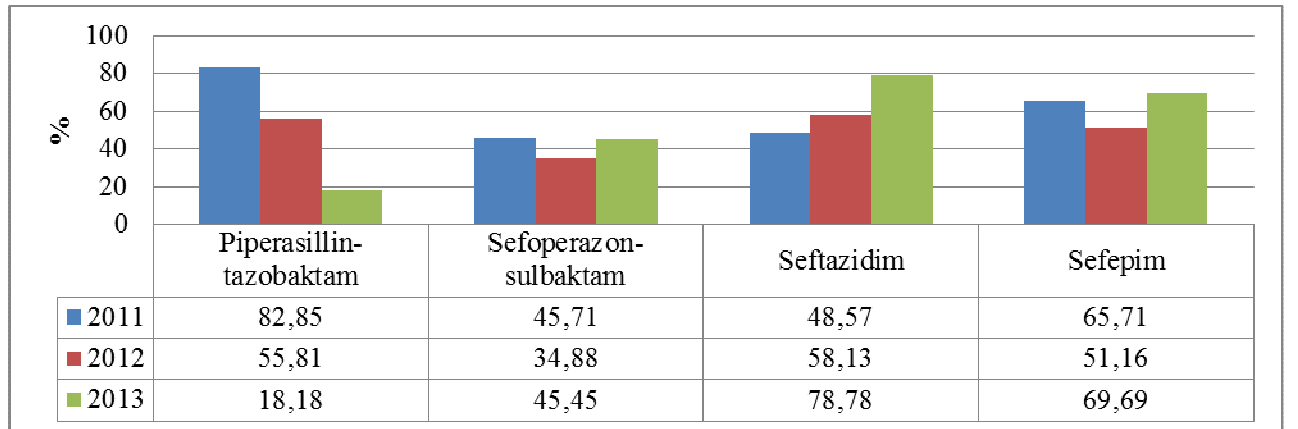
Levofloksasin direncinde değişiklik izlenmezken; Gram negatif etkenler için, Piperasilin-Tazobaktam ve Amikasin direnci azalmış, Seftazidim, Gentamisin ve Levofloksasin direnci artmıştır.



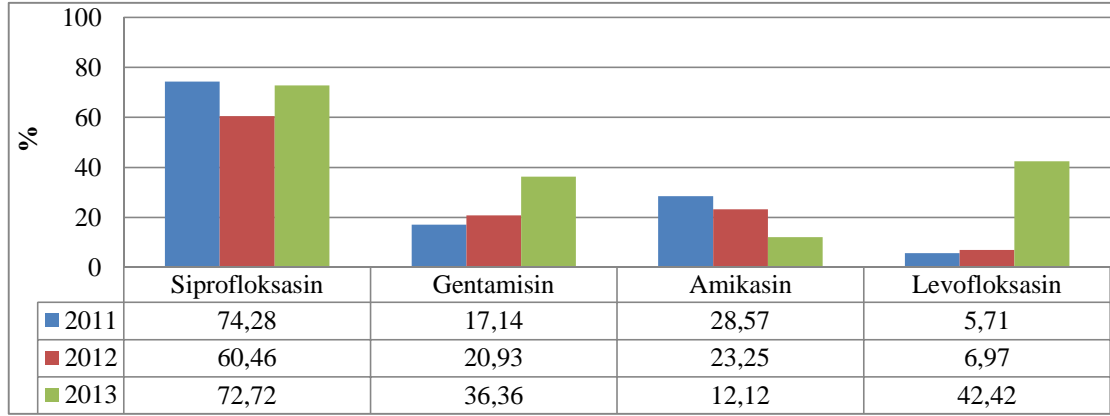
Şekil 5. Yıllara göre Gram pozitif mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları



Şekil 6 A. Yıllara göre Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları

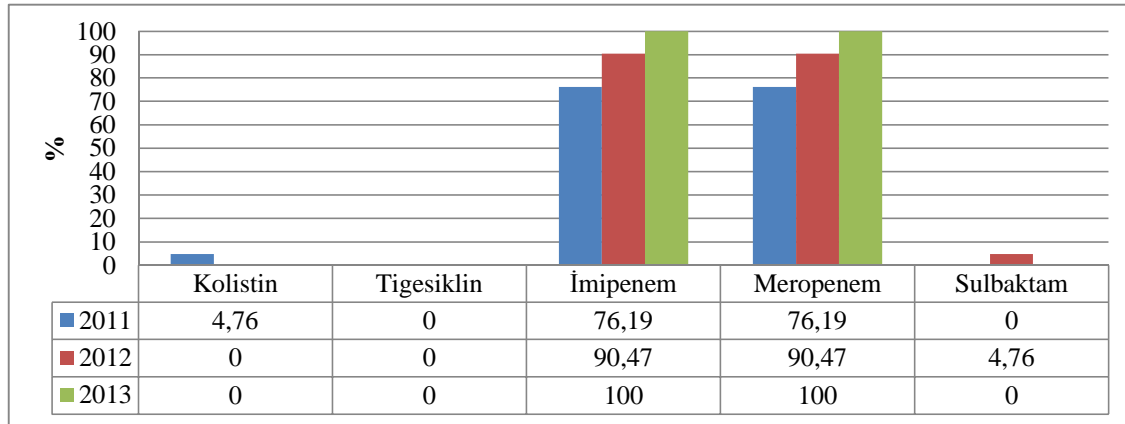


Şekil 6 B. Yıllara göre Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları

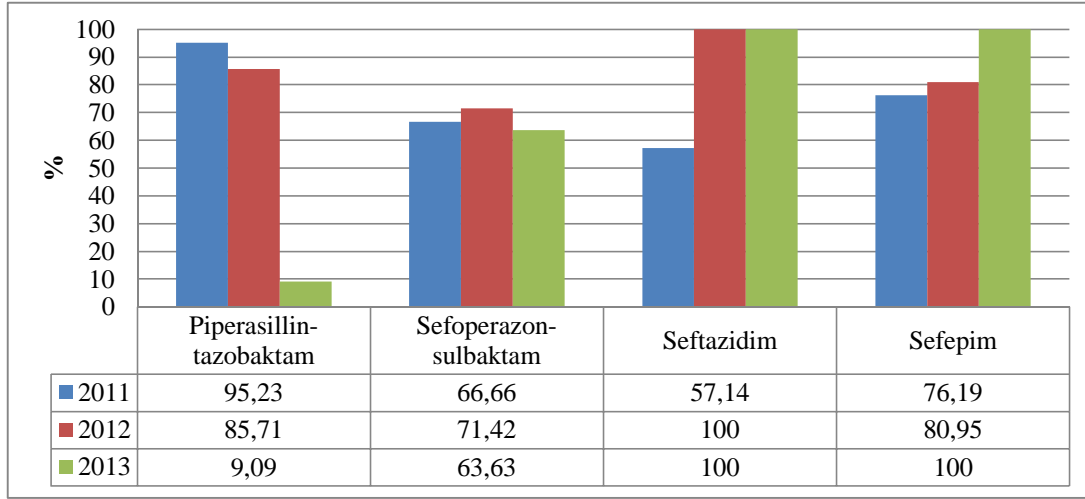


**Şekil 6 C. Yıllara göre Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları**

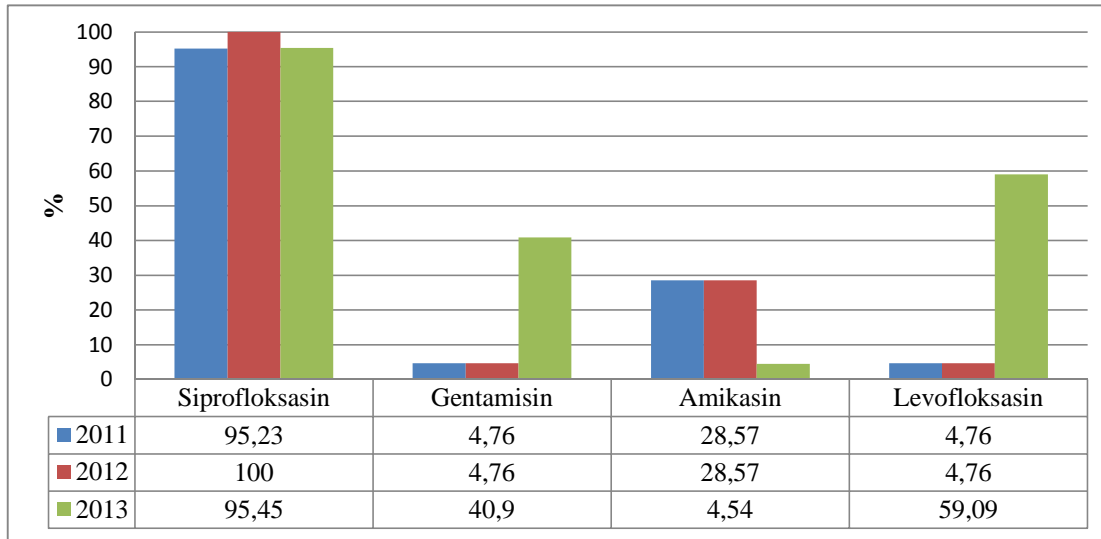
Yıllara göre alt solunum yolu örneklerinde izole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa*'nın antibiyotik direnç oranları Şekil 7 (A, B ve C) ile Şekil 8 (A, B, C)'de özetlenmiştir.



**Şekil 7 A. Yıllara göre *A. baumannii*'nin antibiyotik direnç oranları**

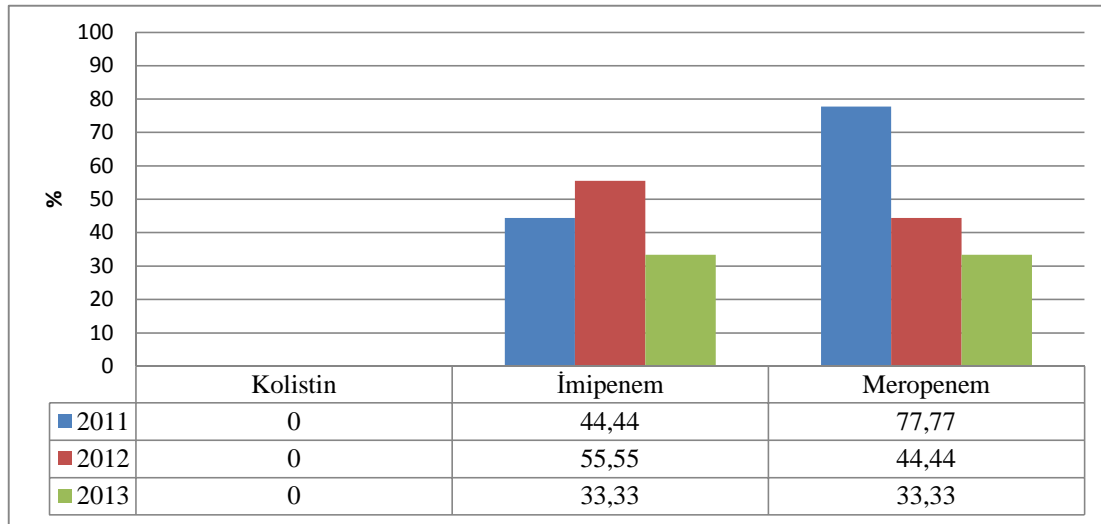


**Şekil 7 B. Yıllara göre *A. baumannii*'nin antibiyotik direnç oranları**

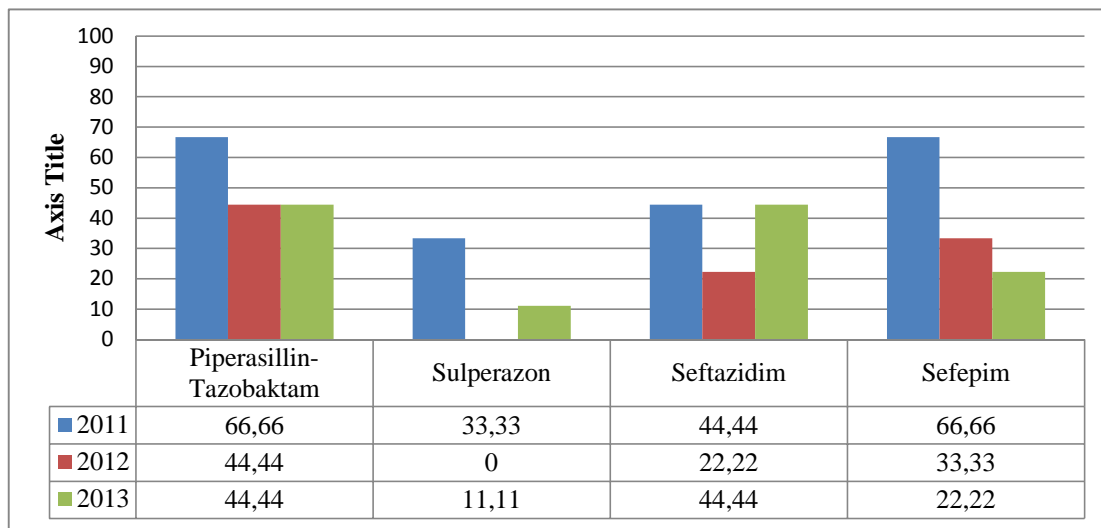


**Şekil 7 C. Yıllara göre *A. baumannii*'nin antibiyotik direnç oranları**

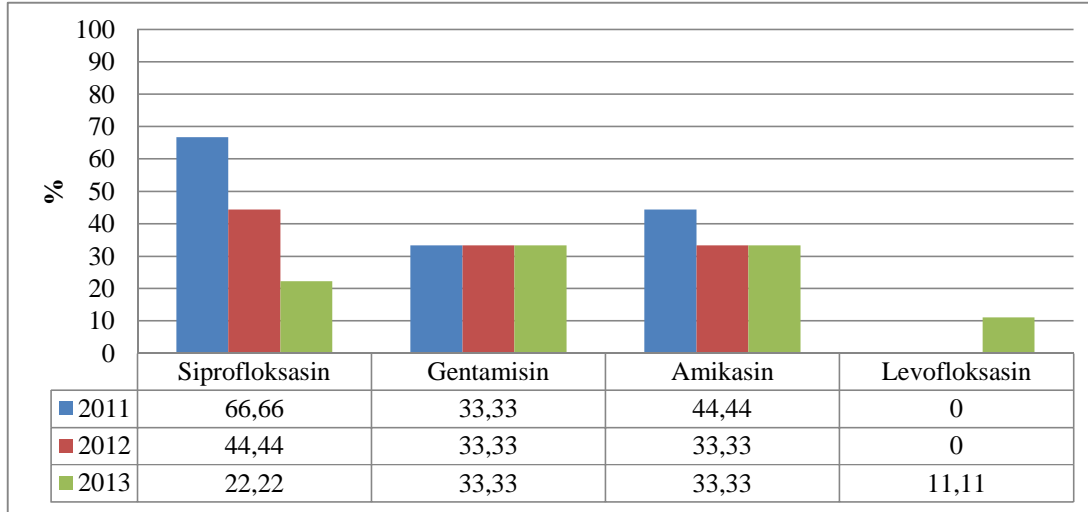
Yıllar içerisinde *A. baumannii* için; Kolistin, Piperasillin-Tazobaktam ve Amikasin dirençleri azalırken, İmipenem, Meropenem, Seftazidim, Sefepim, Gentamisin ve Levofloksasin dirençleri artmıştır.



Şekil 8 A. Yıllara göre *P. aeruginosa*'nın antibiyotik direnç oranları



Şekil 8 B. Yıllara göre *P. aeruginosa*'nın antibiyotik direnç oranları



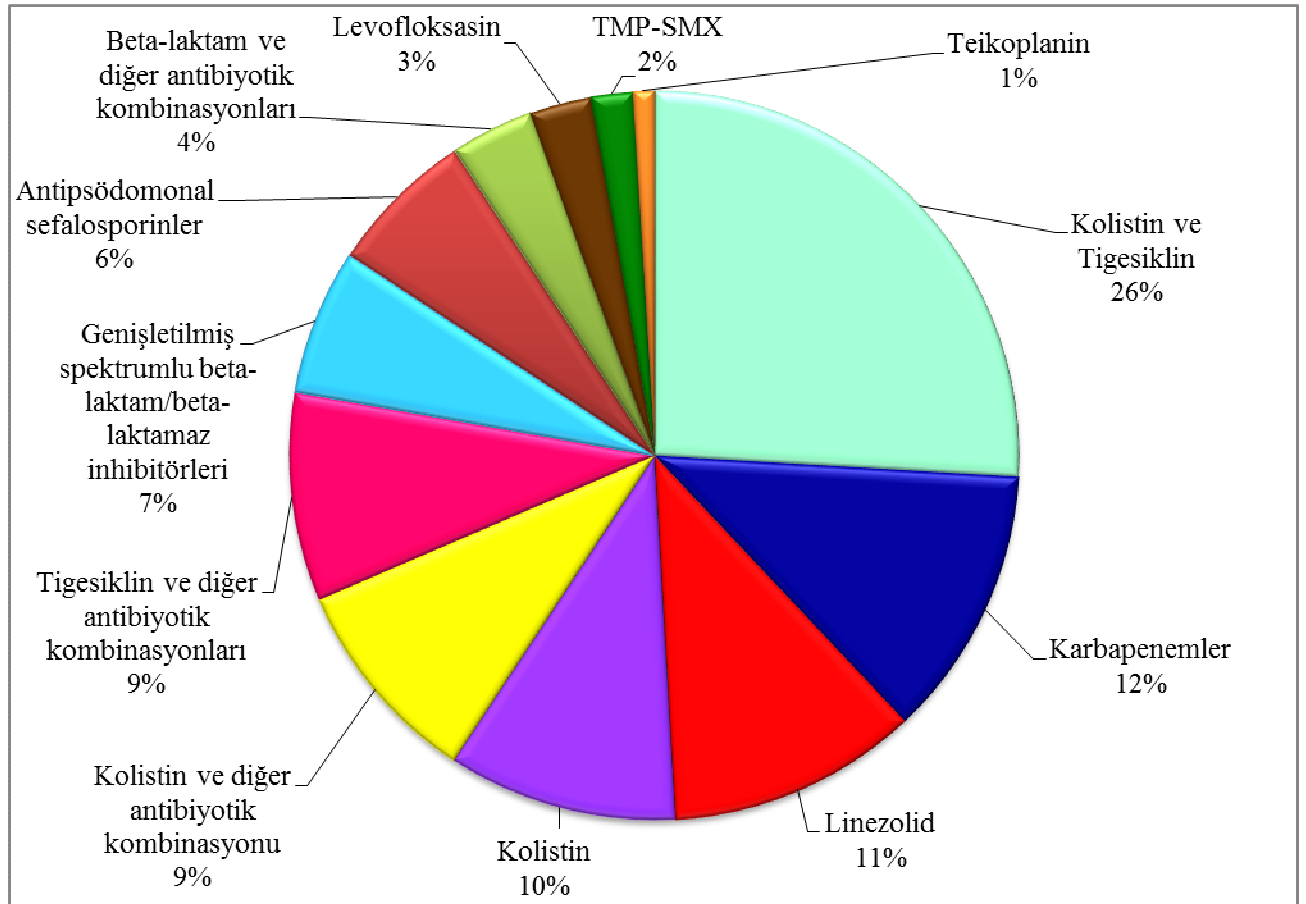
**Şekil 8 C. Yıllara göre *P. aeruginosa*'nın antibiyotik direnç oranları**

Yıllar içerisinde *P. aeruginosa* için; Meropenem, Sefepim ve Siprofloksasin dirençleri azalmıştır. Piperasillin-Tazobaktam ve Amikasin dirençleri; 2012 ve 2013 yılları arasında farklılık göstermezken, 2011 yılına göre azalmıştır. Yıllar içerisinde Levofloksasin direnci artış gösterirken, Gentamisin direnci değişmemiştir.

#### **5.4.6 Ventilatör İlişkili Pnömoninin Kültür Antibiyograma Uygun Antibiyotik Tedavisi**

Çalışmamızda; 108 (% 89.3) olguya (% 25.9'u Kolistin ve Tigesiklin kombinasyonu olmak üzere) etkene uygun antibiyotik tedavisi başlandığı saptanmıştır. Sekiz olgu (% 6.6) kantitatif kültür sonuçları alınmadan eksitus olduğu için, bu olgulara uygun tedavi başlanamamıştır. Etkene uygun antibiyotik tedavisi başlama günü ortanca değeri 2 (0-9) gün olarak bulunmuştur. Olguların % 76.0'ına, ilk 48 saatte etkene uygun antibiyotik tedavisi başlanmış ve toplam tedavi süresi ortanca değeri 8 (2-24) gün olarak bulunmuştur.

Ampirik antibiyotik değişikliği yapılan 72 olgunun 12 (% 16.6)'sinde, kültür antibiyogram sonuçlarına göre de-eskalasyon uygulanmıştır. Antibiyotik spektrumu daraltılabilecek tüm olgularda, de-eskalasyon yapıldığı saptanmıştır. Şekil 9'da VIP olgularında kültür antibiyogram sonuçlarına göre uygun olarak başlanan antibiyotik dağılımı özetlenmiştir.



**Şekil 9. Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında etkene uygun antibiyotik dağılımı**

#### 5.4.7 Ventilatör İlişkili Pnömoni Komplikasyonları

Ventilatör ilişkili pnömoniye ikincil bakteriyemi 10 olguda (% 8.3) mevcut olup, bakteriyemi gelişme günü için ortanca değer 6.5 (0-23) olarak saptanmıştır. Ampirik antibiyotik tedavisi başlanan 72 olgudan 5'inde (% 6.9) bakteriyemi gelişmiş, bunlardan 2 (% 20.0)'sine yetersiz tedavi, 1 (% 10.0)'ine ise uygun olmayan tedavi başlanmış olduğu gözlenmiştir.

Ventilatör ilişkili pnömoni günü; 95 olguda (% 78.5) sepsis, 54 olguda (% 44.6) ise septik şok tanısı ve vazopresör/inotrop uygulaması mevcuttur. İzlem sırasında, 44 olguda (% 36.4) nefrotoksisite gelişmiştir.

#### 5.4.8 Ventilatör İlişkili Pnömonide Klinik Yanıt

Çalışmaya alınan 121 VİP olgusunun 57'sinde (% 53.3) klinik yanıt gözlenmiş, klinik yanıt alınma süresi ortanca değeri 4 (3-13) gün olarak bulunmuştur. Klinik yanıt alınan ve alınmayan olgular karşılaştırıldığında; yanıt alınmayan grupta, prokalsitonin düzeyi  $\geq 1 \mu\text{g/L}$  olan olguların oranı daha fazla ( $p=0.014$ ) ve akciğer grafilerinde lezyonun bilateral olma oranı daha yüksek ( $p=0.04$ ) olarak bulunmuştur.

Ayrıca, entübasyon gününde septik şok ve vazopresör/inotrop uygulaması bulunan olgularda klinik yanıt alınan olguların oranları daha düşüktür (sırasıyla  $p=0.005$ ,  $p=0.002$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17. Klinik yanıt alınan ve alınmayan ventilatör ilişkili pnömoni olgularının karşılaştırılması**

Parametreler	Klinik yanıt var, n (%) n=57	Klinik yanıt yok, n (%) n= 64	p değeri
Bilateral infiltrasyonlar	28 (50.0)	31 (68.9)	0.04
Prokalsitonin $\geq 1 \mu\text{g/L}$	9 (29.0)	20 (60.6)	0.014
VİP septik şok	17 (29.8)	29 (56.9)	0.005
VİP vazopresör/inotrop kullanımı	17 (29.8)	30 (60.0)	0.002

Kısaltmalar: VİP; ventilatör ilişkili pnömoni

#### 5.4.9 Ventilatör İlişkili Pnömonide Bakteri Eradikasyonu

Çalışma grubumuzu oluşturan 121 VİP olgusunun 68'inde (% 73.9), bakteri eradikasyonu sağlanmıştır. Bakteri eradikasyonu sağlanma süresi ortanca değeri 5 (3-20) gün olarak bulunmuştur. Bakteri eradikasyonu sağlanan ve sağlanamayan olgular birbirleriyle karşılaştırıldığında; bakteri eradikasyonu sağlanamayanlarda, antipsödomonal sefalosporin ve karbapenem grubu antibiyotiklere daha yüksek oranda direnç saptanmıştır (sırasıyla  $p=0.045$ ,  $p= 0.014$ ).

#### 5.4.10 İzlemde Hastane Enfeksiyonu

Çalışma grubumuzda izlemde; 36 (% 29.8)'sı yeni VİP atağı olmak üzere 70 olguda (% 57.9), hastane enfeksiyonu gelişmiştir (Tablo 18). Hastane enfeksiyonu gelişme süresi ortanca değeri 15 (3-44) gün olarak bulunmuştur. İzlemde gelişen hastane enfeksiyonlarında en sık (% 67.1) izole edilen mikroorganizmalar, Gram negatif basillerdir (Tablo 19).

**Tablo 18. İzlemede gelişen hastane enfeksiyonları**

Hastane enfeksiyonları	n (%)
İkinci ventilatör ilişkili pnömoni atağı	36 (51.4)
Bakteriyemi	12 (17.1)
Hastanede gelişen pnömoni	12 (17.1)
İdrar yolu enfeksiyonu	4 (5.7)
Kateter enfeksiyonu	3 (4.3)
Kandidemi	2 (2.9)
Ampiyem	1 (1.4)

**Tablo 19. İzlemede gelişen hastane enfeksiyonlarında izole edilen mikroorganizmalar**

Mikroorganizmalar	n (%)
Gram negatif basil	47 (67.1)
Gram pozitif kok	12 (17.1)
İki Gram negatif basil	3 (4.3)
Gram negatif basil ve Gram pozitif kok	4 (5.7)
İki Gram negatif basil ve Gram pozitif kok	1 (1.4)
Gram negatif basil, Gram pozitif kok, Maya	1 (1.4)
Maya	2 (2.9)

İzlemede hastane enfeksiyonu gelişimini anlamlı olarak etkileyen parametreler; kronik böbrek yetmezliği varlığı, kan transfüzyonu ve santral venöz kateter uygulaması olarak saptanmıştır (Tablo 20).



**Tablo 20. İzlemede hastane enfeksiyonu gelişimini etkileyen parametreler**

Parametreler	Hastane enfeksiyonu var, n (%) (n=70)	Hastane enfeksiyonu yok, n (%) (n=51)	p değeri
Kronik böbrek yetmezliği	14 (20.0)	3 (5.9)	0.036
Santral venöz kateter	39 (55.7)	19 (37.2)	0.035
Kan transfüzyonu	57 (81.4)	24 (47.1)	< 0.001

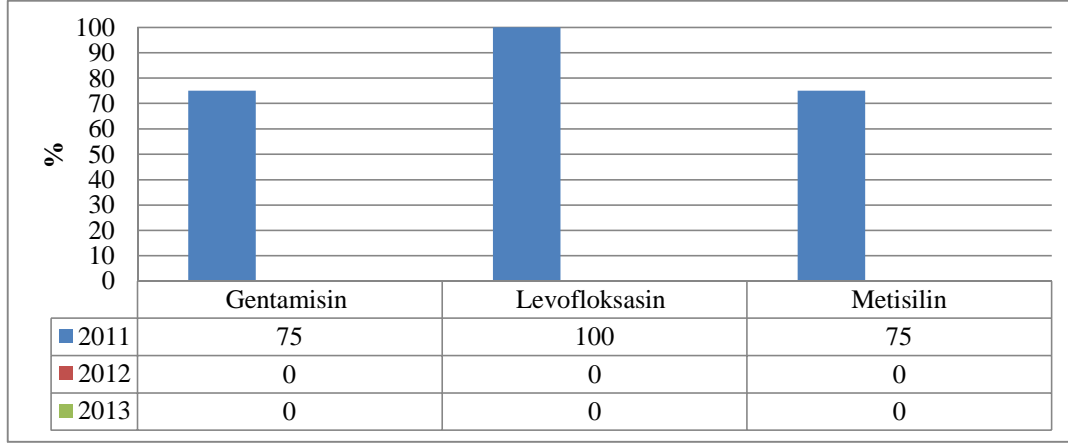
İkinci VİP atağı gelişen 36 olguda izole edilen mikroorganizmalar Tablo 21’de özetlenmiştir.

**Tablo 21. İkinci ventilatör ilişkili pnömoni atağında izole edilen mikroorganizmalar**

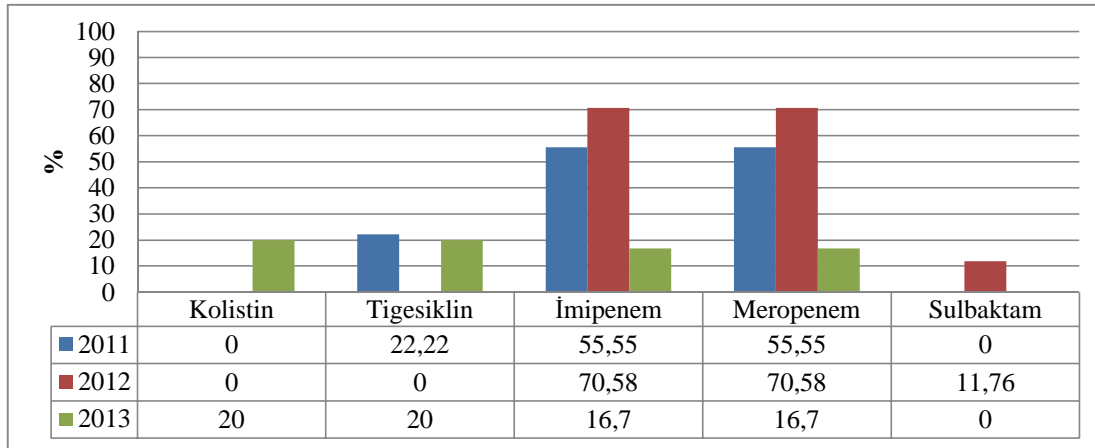
Mikroorganizmalar	n (%)
<b>Gram negatif basil</b>	29 (80.6)
<i>A. baumannii</i>	15 (41.7)
<i>P. aeruginosa</i>	12 (33.3)
ESBL pozitif <i>E. coli</i>	2 (5.6)
<b>Gram pozitif kok</b>	3 (8.3)
MRSA	2 (5.6)
MSSA	1 (2.7)
<b>İki Gram negatif basil</b>	
ESBL pozitif <i>E. coli</i> ve <i>A. baumannii</i>	2 (5.5)
<b>Gram negatif basil ve Gram pozitif kok</b>	2 (5.5)
<i>A. baumannii</i> ve MRSA	1 (2.7)
<i>K. pneumonia</i> ve <i>E. faecium</i>	1 (2.7)

Kısaltmalar: MSSA; Metisilin duyarlı *S. aureus*, MRSA; Metisilin dirençli *S. aureus*, ESBL; genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz

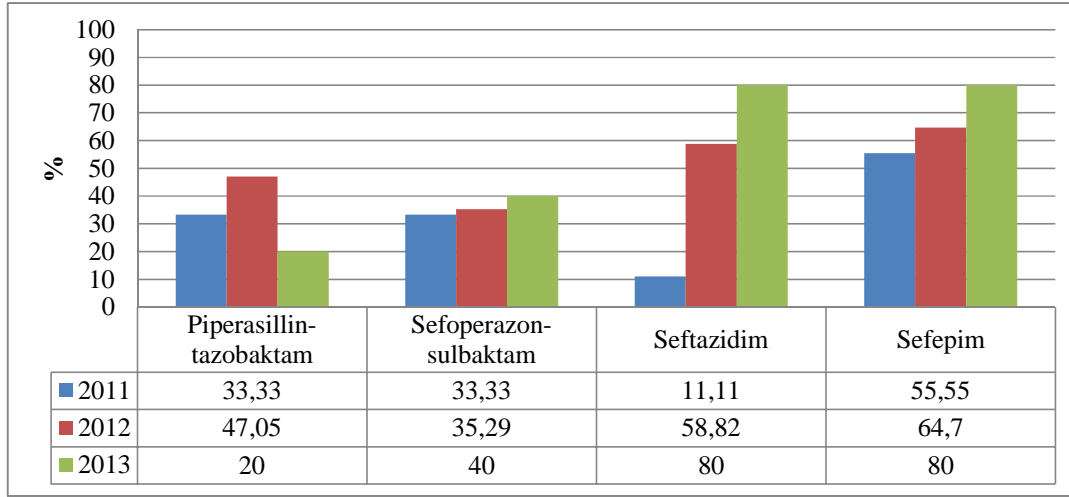
Şekil 10 ve 11 (A, B, C)’de ikinci VİP atağında saptanan antibiyotik dirençlerinin yıllara göre dağılımı gösterilmektedir. İkinci ventilatör ilişkili pnömoni atağındaki Gram negatif mikroorganizmalarda; Kolistin, Sefaperazon-Sulbaktam, Seftazidim, Sefepim, Siprofloksasin, Gentamisin ve Levofloksasin dirençlerinde artış izlenmiştir.



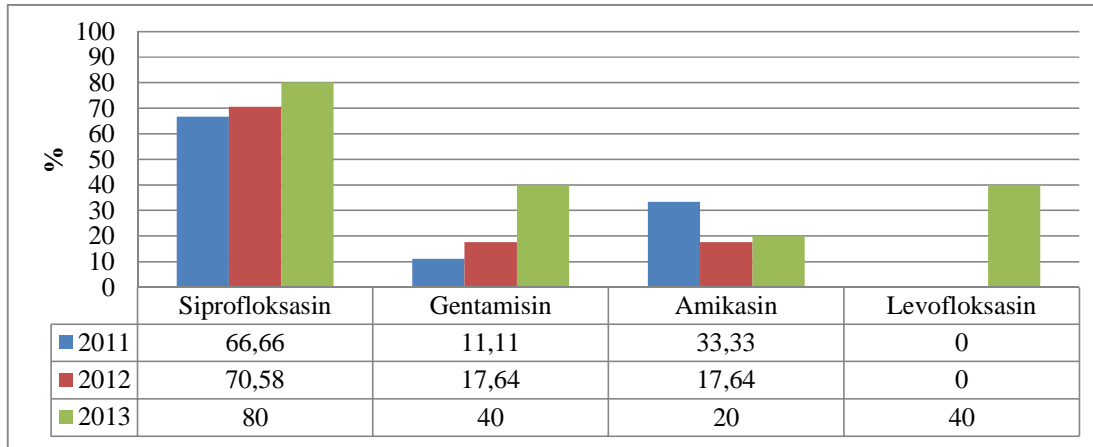
**Şekil 10. Yıllara göre ikinci ventilatör ilişkili pnömoni atağındaki Gram pozitif mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları**



**Şekil 11 A. Yıllara göre ikinci ventilatör ilişkili pnömoni atağındaki Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları**

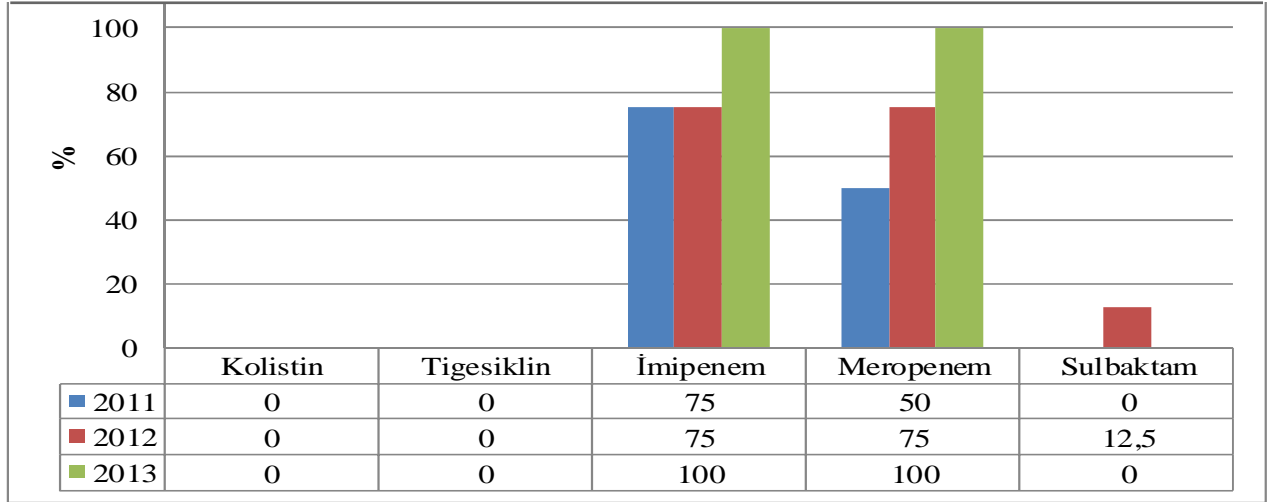


**Şekil 11 B. Yıllara göre ikinci ventilatör ilişkili pnömoni atağındaki Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları**

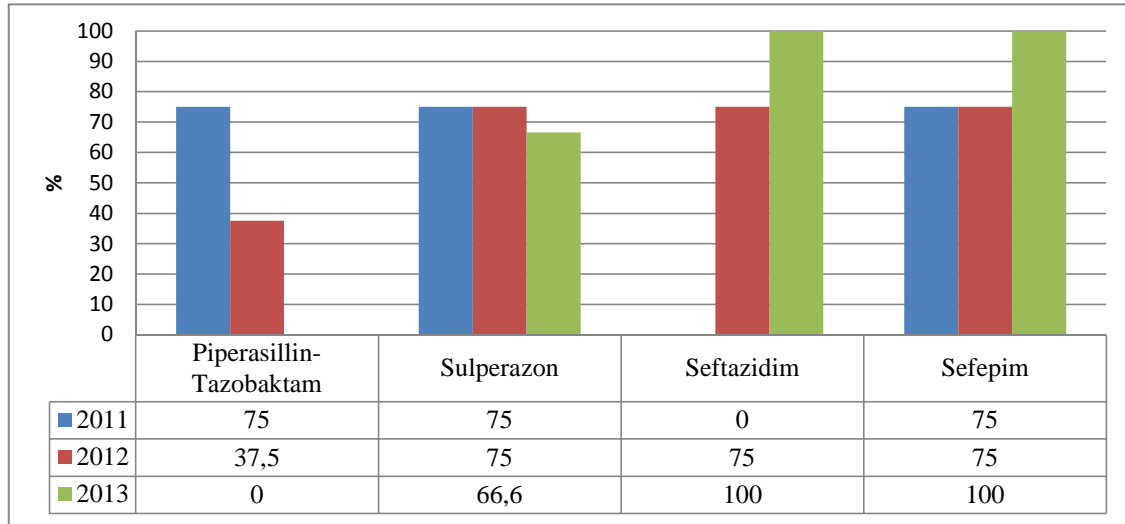


**Şekil 11 C. Yıllara göre ikinci ventilatör ilişkili pnömoni atağındaki Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları**

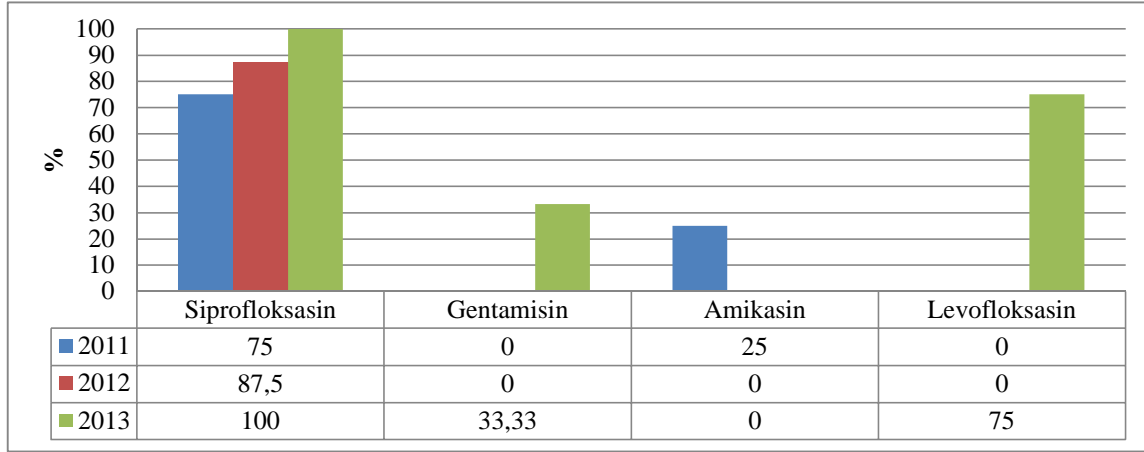
Yıllara göre ikinci ventilatör ilişkili pnömoni atağında, alt solunum yolu örneklerinde izole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa*'nın antibiyotik direnç oranları sırasıyla Şekil 12 (A, B, C) ile Şekil 13 (A, B, C)'de özetlenmiştir.



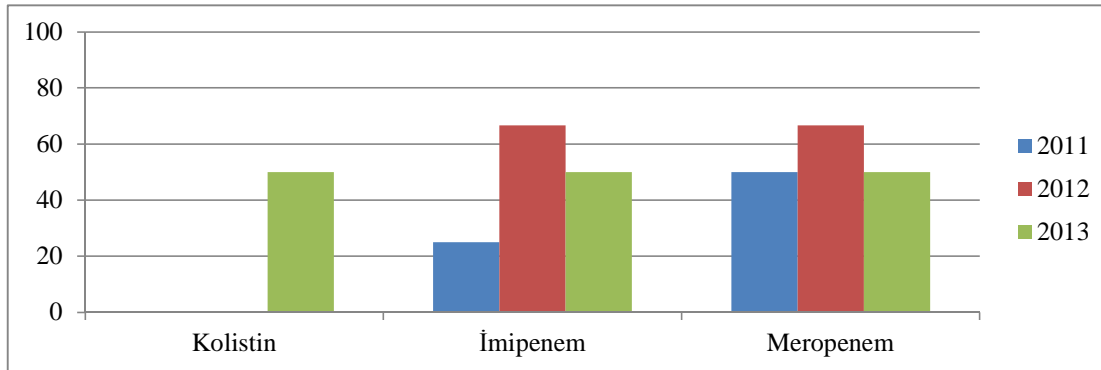
Şekil 12 A. Yıllara göre ikinci ventilatör ilişkili pnömoni atağında izole edilen *A. baumannii*'nin antibiyotik direnç oranları



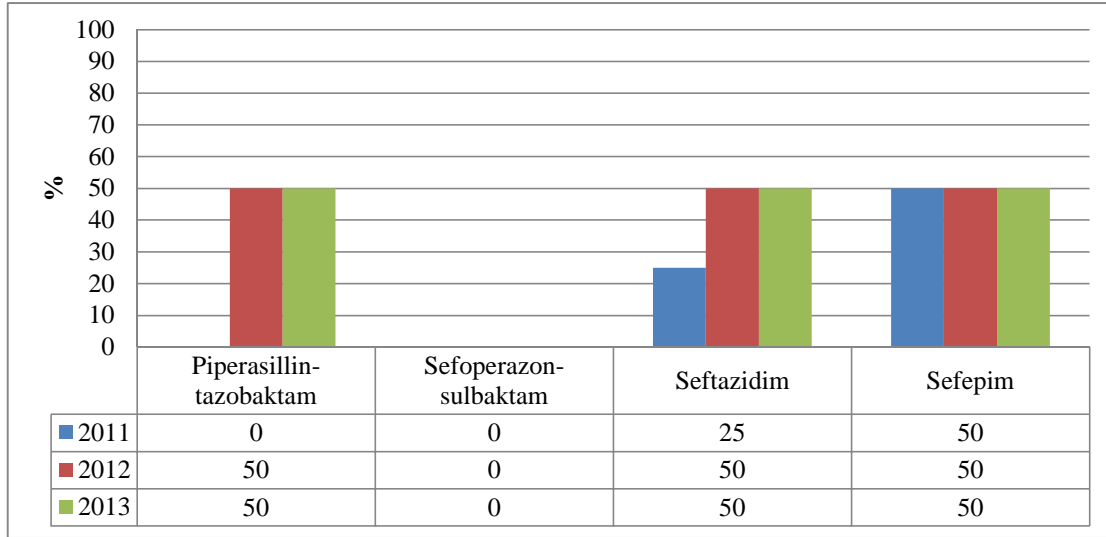
Şekil 12 B. Yıllara göre ikinci ventilatör ilişkili pnömoni atağında izole edilen *A. baumannii*'nin antibiyotik direnç oranları



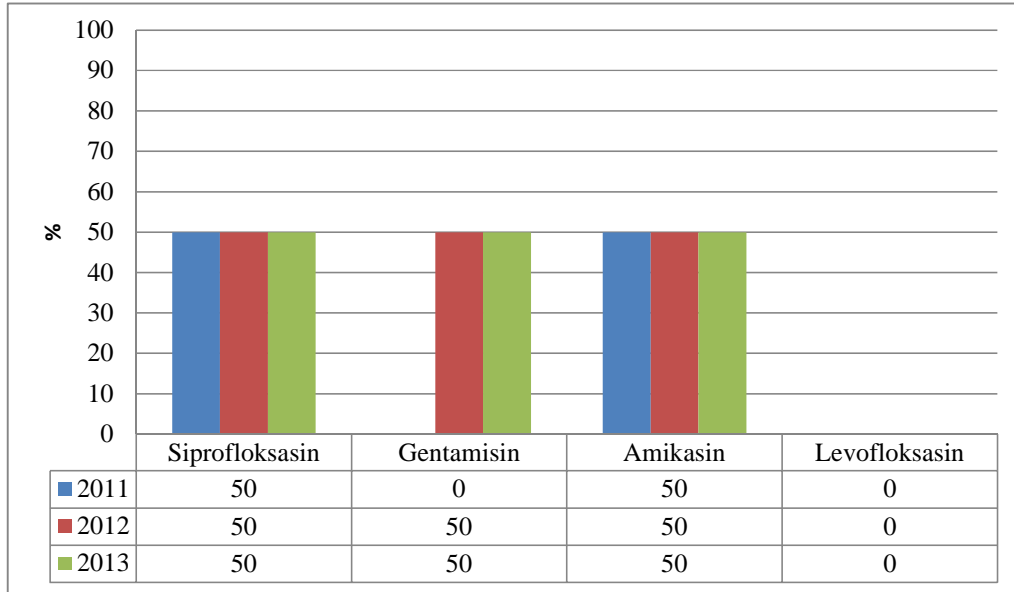
**Şekil 12 C. Yıllara göre ikinci ventilatör ilişkili pnömoni atağında izole edilen *A. baumannii*'nin antibiyotik direnç oranları**



**Şekil 13 A. Yıllara göre ikinci ventilatör ilişkili pnömoni atağında izole edilen *P. aeruginosa*'nın antibiyotik direnç oranları**



**Şekil 13 B. Yıllara göre ikinci ventilatör ilişkili pnömoni atağında izole edilen *P. aeruginosa*'nın antibiyotik direnç oranları**



**Şekil 13 C. Yıllara göre ikinci ventilatör ilişkili pnömoni atağında izole edilen *P. aeruginosa*'nın antibiyotik direnç oranları**

Yıllar içerisinde ikinci VİP atağında izole edilen *P. aeruginosa* için, Levofloksasin direnci saptanmamıştır. Kolistin direnci; 2011 ve 2012 yıllarında izlenmezken, 2013 yılında % 50 düzeyinde bulunmuştur. Sefepim, Siprofloksasin ve Amikasin dirençleri sabit olarak saptanmıştır. 2011 yılında Piperasillin-Tazobaktam veya

Gentamisin direnci izlenmezken, 2012 ve 2013 yıllarında sabit olarak bulunmuştur. Seftazidim direnci 2012 ve 2013 yılları arasında sabit izlenmekle birlikte, 2011 yılına göre artmıştır.

İkinci VİP atağı geliştiğinde; ampirik antibiyotik değişikliği yapılan 12 olgunun 6 (% 50.0)'sında değişikliğinin uygun olduğu, 2 (% 16.7)'sinde yetersiz olduğu, 4 (% 33.3)'ünde ise uygun olmadığı saptanmıştır. İkinci VİP atağı gelişen olgularda, etkene uygun antibiyotik başlama günü ortanca değeri 2 (0-8) gün olarak bulunmuştur. İzlemde; 8 olguda (% 22.2) ikinci VİP atağı ile ilişkili bakteriyemi, 32 olguda (% 88.8) sepsis, 18 olguda (% 50.0) da septik şok ve vazopresör/inotrop uygulaması bulunduğu, 17 olguda (% 47.2) nefrotoksite geliştiği gözlenmiştir. İkinci VİP atağında klinik yanıt 13 olguda (% 36.1), bakteriyolojik yanıt ise 21 (% 58.3) olguda sağlanmıştır.

## 5.5 PROGNOZ

Çalışma grubumuzda; invaziv mekanik ventilasyon süresi için ortanca değer 15 (3-85) gün olarak bulunmuştur. Tek değişkenli analizlerde; 60 yaş üzerinde olan, entübasyon öyküsü bulunan, enteral beslenme ve kan transfüzyonu uygulanan ve izlemde hastane enfeksiyonu gelişen olgularda İMV süresinin yedi günün üzerinde olma oranı daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla; p=0.012, p=0.011, p=0.002, p < 0.001, p < 0.001). Çok değişkenli analizlerde ise; invaziv mekanik ventilasyon süresini, kan transfüzyonunun 32.7 kat, parenteral beslenme ile karşılaştırıldığında enteral beslenmenin 21.9 kat arttırdığı gösterilmiştir. Tablo 22 ve Tablo 23'de sırasıyla tek ve çok değişkenli analizlerde invaziv mekanik ventilasyon süresini anlamlı olarak etkileyen parametreler özetlenmiştir.

**Tablo 22. Tek değişkenli analizlerde invaziv mekanik ventilasyon süresini etkileyen parametreler**

Parametreler	n (%)	p değeri
Entübasyon öyküsü	52 (85.2)	0.011
> 60 yaş	73 (81.1)	0.012
Enteral beslenme	42 (91.3)	0.002
Kan transfüzyonu	71 (89.9)	<0.001
İzlemde hastane enfeksiyonu	62 (88.5)	< 0.001

**Tablo 23. Çok değişkenli analizlerde invaziv mekanik ventilasyon süresini etkileyen parametreler**

Parametreler	p değeri	OR ( %95 CI)
Kan transfüzyonu	< 0.001	32.7 (5.60-190.72)
Enteral beslenme	0.008	21.9 (2.25-213.04)

Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında; yoğun bakımda kalış süresi ortanca değeri 21.5 (3-85) gün, hastanede yatış süresi ortanca değeri ise 26 (3-110) gün olarak bulunmuştur. Tek değişkenli analizlerde; aminoglikozid grubu antibiyotiklere direnç saptanan olgularda yoğun bakımda kalış süresi ve hastanede yatış süresi daha kısa olarak bulunmuştur (sırasıyla p=0.012, p=0.007). Tek değişkenli analizlerde; hastane ve yoğun bakım yatış sürelerini etkilediği saptanan parametreler üzerine çoklu lineer regresyon analizi yapıldığında; izlemde hastane enfeksiyonu gelişen olgular ile kan transfüzyonu uygulanan olgularda hem yoğun bakımda kalış sürelerinin (sırasıyla p < 0.001 ve p=0.015) hem de hastanede yatış sürelerinin (sırasıyla p< 0.001 ve p=0.001) daha uzun olduğu saptanmıştır.

Çalışma grubunun izleminde, 89 (% 73.6) olgu eksitus olmuştur. Tek değişkenli analizlerde; kan transfüzyonu, vazopressör/inotrop uygulamaları, VİP sırasında septik şok varlığı, klinik yanıtızlık, VİP günü bakılan prokalsitonin düzeyinin  $\geq 1 \mu\text{g/L}$  olması, mortaliteyi arttıran parametreler olarak saptanmıştır (sırasıyla p=0.006, p=0.031, p=0.036, p < 0.001, p=0.028). Çok değişkenli analizlerde ise; mortaliteyi klinik yanıtızlık durumunun 6.8 kat, VİP günü bakılan prokalsitonin düzeyinin  $1 \mu\text{g/L} \geq$  olmasının 10.4 kat arttırdığı bulunmuştur. Tablo 24 ve Tablo 25’de mortaliteyle anlamlı olarak ilişkili bulunan parametreler özetlenmiştir.

**Tablo 24. Tek değişkenli analizlerde mortaliteyi etkileyen parametreler**

Parametreler	p değeri
Kan transfüzyonu	0.006
Vazopressör/inotrop uygulaması	0.031
Ventilatör ilişkili pnömoniye bağlı septik şok	0.036
Klinik yanıtızlık	< 0.001
Prokalsitonin $\geq 1 \mu\text{g/L}$ (başlangıç günü)	0.028



**Tablo 25. Çok değişkenli analizlerde mortaliteyi etkileyen parametreler**

<b>Parametreler</b>	<b>p değeri</b>	<b>OR (%95 CI)</b>
<b>Klinik yanıtsızlık</b>	0.025	6.8 (1.27-36.37)
<b>Prokalsitonin <math>\geq 1</math> <math>\mu\text{g/L}</math> (başlangıç günü)</b>	0.035	10.4 (1.19-30.47)

## **6. TARTIşMA**

Bu çalışmada, 2011-2013 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları kliniği 3. seviye YBÜ'nde hasta günü ile ilişkili mekanik ventilatör kullanım oranları ve ventilatör ilişkili pnömoni hızları aylara göre retrospektif olarak gözden geçirilmiştir. Mekanik ventilatör kullanım oranları; en düşük 0.34, en yüksek 0.88 olarak hesaplanmış, 2011, 2012 ve 2013 yılları için ortalama olarak sırasıyla 0.75, 0.65 ve 0.78 bulunmuştur. Ventilatör ilişkili pnömoni hızları ise; 1000 ventilatör gününde ortalama olarak 2011 yılı için 75, 2012 yılı için 65.2 ve 2013 yılı için 78.4 saptanmıştır. Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında 1000 ventilatör gününde VİP hızları aylara göre değerlendirildiğinde; en düşük 8, en yüksek 75 olarak bulunmuştur.

Ülkemizin de içinde yer aldığı “Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Birliği” (INICC)'ne dahil gelişmekte olan otuz-altı ülkenin 2004-2009 yıllarına ait cerrahi ve medikal yoğun bakım üniteleri VİP verileri değerlendirildiğinde; ortalama mekanik ventilatör kullanım oranı 0.46, ortalama VİP hızı 1000 ventilatör gününde 18.4 (17.9-18.8) olarak saptanmıştır (71). “Ulusal Sağlık Bakımı Güvenlik Ağı” (NNIS/NHSN) 2012 yılı verilerine göre; Amerika Birleşik Devletleri'nde solunumsal yoğun bakım ünitelerinde, ortalama mekanik ventilatör kullanım oranı 0.26, VİP oranı 1000 ventilatör gününde 0.7 bulunmuştur (72). Ülkemizde UHESA 2013 yılı raporuna göre; Türkiye genelinde solunumsal yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilatör kullanım oranı 0.39, VİP oranı 1000 ventilatör gününde 15.8'dir. Türkiye

genelinde üniversite hastanelerinin solunumsal yoğun bakım ünitelerinde VİP oranı ise, 1000 ventilatör gününde 23 bulunmuştur (5). Bu oranlarla karşılaştırıldığında çalışmamızda, ortalama olarak hem mekanik ventilatör kullanım hem de VİP oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir.

Gelişmekte olan pek çok ülkede, uygulanabilir enfeksiyon kontrol önlemlerinin bulunmaması veya rehberlere uyumun yetersiz olması nedeniyle, VİP oranları yüksek saptanmaktadır. Çalışmamızda VİP oranlarının yüksek bulunması, ünitemizde ulusal ve uluslararası hastane enfeksiyonları kontrol rehberlerine uygun önlemler alınmaya çalışılmasına ve bunların denetleniyor olmasına karşın, hasta başına düşen sağlık çalışanı oranının düşük olması (dört hasta başına bir hemşire, 8 hasta başına bir yardımcı personel) ile ilişkili olabilir. Gelişmekte olan ülkelerdeki hastane enfeksiyonları sürveyans çalışmalarının sonuçları değerlendirildiğinde; VİP oranları, travma, Nöroloji ve solunumsal YBÜ gibi spesifik hasta popülasyonlarının yer aldığı yoğun bakım ünitelerinde daha yüksek bulunmaktadır (73). Ayrıca bazı çalışmalarda, yatış APACHE II skorunun yüksekliği, VİP gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (73). Çalışmamızda; popülasyonumuzu solunumsal YBÜ hastalarının oluşturması ve hastalık ciddiyetlerinin yüksek olması (% 61.2'sinde YBÜ'ne yatışta APACHE II skoru 20 ve üzerinde) ile birlikte, olguların % 43'ünde sağlık hizmeti ile ilişkili risk faktörlerinin bulunması, VİP oranlarının yüksek bulunmasına katkı sağlamış olabilir.

KOAH'lı hastalarda; invaziv mekanik ventilasyon süresinin uzaması, mikroaspirasyon ve bakteriyel kolonizasyon riskinin artması, hastaya ait lokal ve genel savunma mekanizmalarındaki değişiklikler nedeniyle, VİP riski artmaktadır (74). İki farklı çalışmada; KOAH'ın VİP gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu (OR; 1.55 ve 3.2) gösterilmiştir (75, 76). Çalışma popülasyonumuzdaki olguların yaklaşık dörtte birinin yatış tanısının KOAH alevlenme olması, VİP prevalansını arttıran faktörlerden biri olarak kabul edilebilir.

Çalışma popülasyonumuzda ortanca yaş 72 olup, benzer çalışmalar ile karşılaştırıldığında yüksektir (75, 76). Güncel yayınlar; VİP olgularının büyük çoğunluğunu ileri yaştakilerin oluşturduğunu göstermekle birlikte, yaşın, VİP gelişimini arttıran bağımsız bir risk faktörü olmadığını desteklemektedir (77). Blot S ve arkadaşları (78); mekanik ventilasyon uygulanan olguları yaşlarına göre üç gruba ayırarak karşılaştırdıkları çalışmalarında, VİP prevalansı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığını

göstermişlerdir. Bununla birlikte Bonten M ve arkadaşları (79) bir derlemede, 60 yaş üzerindeki olgularda VİP riskinin 5.1 kat arttığını bildirmişlerdir. Ventilatör ilişkili pnömoni prevalansı açısından erkek ve kadın cinsiyet arasında anlamlı farklılık olmadığını destekleyen sonuçlar bulunmakla birlikte; Eva Tejerina ve arkadaşları (76) yaptıkları çalışmada, erkek cinsiyetin VİP gelişimini 1.3 kat arttırdığı göstermişlerdir. Bonten M ve arkadaşları (79) da erkek cinsiyetin, VİP gelişimini diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak 2 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda VİP prevalansının yüksek bulunmasında, hasta popülasyonumuzun büyük çoğunluğunun (% 71.9) erkek ve yaş ortanca değerinin yüksek saptanmasının etkisi olabilir.

Çalışmamızda yoğun bakıma yatışı takiben 51 olguya (% 42.1) enteral beslenme başlanmıştır. Literatürde, enteral beslenmenin VİP gelişimini arttırdığı yönünde sonuçlar bulunmaktadır. Apostolopoulou ve arkadaşları (73) prospektif çalışmalarında; enteral beslenmenin VİP riskini, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak 2.8 kat arttırdığını göstermişlerdir. Re-entübasyonun da, VİP gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (80, 81). Çalışmamızdaki olguların % 52.1'inde re-entübasyon öyküsü bulunmasının, VİP prevalansının yüksek olarak saptanmasında etkisi olabilir.

Bu çalışmada; literatür ile uyumlu olarak, olguların çoğunda (% 65.3) geç başlangıçlı VİP saptanmıştır (82-85). Ancak erken ve geç başlangıçlı VİP olguları arasında, etken mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişme zamanına göre, etken dağılımı ve direnç oranları arasında farklılıklar bildirilmektedir (83-85). Martin-Loeches ve arkadaşları (86) tarafından yapılan çok merkezli prospektif gözlemsel bir çalışmada; çok ilaca dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon riskinin, bu oranın % 25'in üzerinde olduğu merkezlerde, risk faktörlerinden ve VİP başlangıç zamanından bağımsız olarak artmakta olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda erken ve geç başlangıçlı VİP olguları arasında etken mikroorganizmalar açısından anlamlı fark saptanmayışı, çok ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon oranlarımızın çok yüksek (% 92.5) bulunması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda; geç VİP olgularında, erkek cinsiyet ve başvuru sırasında ARDS oranı daha yüksek bulunmuştur. Gacouin ve arkadaşlarının (87) yaptığı çalışmada; entübasyonun ilk 5 günü içerisinde ARDS gelişiminin, geç başlangıçlı VİP için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda; entübasyon

günü antibiyotik kullanmakta olan 115 olgunun % 67'sinde geç VİP geliştiği gözlenmiş, ancak önceden antibiyotik kullanımı ile VİP gelişme zamanı ve VİP etkenleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Martin-Loeches ve arkadaşları (86) yaptıkları çalışmada; geç nozokomiyal pnömoni gelişen olguların daha ileri yaşta olduğunu ve çalışmamıza benzer şekilde büyük çoğunluğunda kronik böbrek yetmezliği tanısı bulunduğunu göstermişlerdir. Giard ve arkadaşlarının (85) yaptıkları çalışmada ise; yaş yanısıra VİP öncesinde nozokomiyal enfeksiyon, yüksek SAPS II skoru, entübasyon günü enfeksiyon ve çalışmamızda olduğu gibi santral venöz kateter varlığı, geç başlangıçlı VİP için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Klinik pulmoner enfeksiyon skorunun VİP tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğüne ait sonuçlar tartışmalı olmakla birlikte, KPİS > 6 bulunması, bakteriyolojik olarak enfeksiyonu kanıtlanmış olgularda VİP ile iyi koreledir (33, 36-39). Çalışmamıza dahil edilen olguların büyük kısmında (% 65.5), KPİS < 6 bulunmuştur. Çalışmamızda; VİP tanısının klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular ile konması, VİP için histopatolojik kanıt bulunmaması ve VİP gelişmeyen olguların çalışmaya dahil edilmemesi nedeniyle, KPİS'in VİP tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğüne ait analizler yapılamamıştır.

Bu çalışmada; VİP günü prokalsitonin düzeyi için ortanca değer 0.66 µg/L saptanmıştır. Prokalsitonin, VİP tanısı ile birlikte tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve prognozun ön görülmesinde kullanılan bir biyolojik belirteçtir (41, 42, 44, 47). Çalışmamızda; klinik yanıt sağlanamayan grupta, PCT düzeyi  $\geq 1$  µg/L olan olguların oranı daha yüksek olarak bulunmuştur.

Charles ve arkadaşlarının (48) yaptığı bir çalışmada; PCT düzeylerinin, Gram pozitif ve Gram negatif bakteriyemiler arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçtan yola çıkarak serum prokalsitonin düzeylerinin, Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler ile gelişen VİP'ler arasında farklılık gösterip göstermediği, Borkowska ve arkadaşlarının (49) yaptığı çalışmada araştırılmış, ancak fark olmadığı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da, PCT düzeyleri ile etken mikroorganizmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında akciğer grafisi yüksek duyarlılık ancak düşük özgüllüğe sahiptir (88). Çalışma popülasyonumuzdaki olguların % 57.9'unda, VİP gelişme gününde çekilen akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar izlenmiştir. Ventilatör ilişkili pnömonide radyolojik infiltrasyonların yaygınlığı konusunda literatürde yeterli veri bulunmamakla birlikte, çalışma popülasyonumuzu oluşturan hastaların

akciğer grafilerinde bilateral infiltrasyonların daha sık izlenmesi, YBÜ hastalarında sıklıkla eşlik eden sıvı yüklenmesi veya ARDS bulgularının, pnömoninin radyolojik bulguları ile örtüşmesine bağlı olabilir.

Çalışmamıza alınan olguların % 72.6'sında alt solunum yolu örneklemesini takiben ampirik antibiyotik tedavisi başlanmış, kültür antibiyogram sonuçları ile karşılaştırıldığında bu tedavinin, olguların % 31.9'unda uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Literatürde uygun ampirik antibiyotik tedavisi; izole edilen mikroorganizmaların, başlanmış olan antibiyotiklerden en az birisine in vitro duyarlı olması durumu olarak tanımlanmaktadır (89, 90). Çalışmamızda; VİP öncesi gelişen başka enfeksiyonlar nedeniyle antibiyotik tedavisi almakta iken, VİP gelişme günü ampirik olarak Tigesiklin eklenen ve *A. baumannii* üremesi olan 7 olguda, ampirik tedavi yetersiz olarak kabul edilmiştir. Bu olgular, literatürde tanımlanan şekliyle ampirik antibiyotik tedavisi uygun olan gruba eklendiğinde, uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanma oranı % 41.6'ya ulaşmaktadır. Ventilatör ilişkili pnömonide ampirik antibiyotik tedavi değişikliğinin uygun olarak yapılması, klinik sonuçlar üzerinde belirleyici olmaktadır (90-92). Ventilatör ilişkili pnömoni etkeninin doğru tahmin edilerek uygun ampirik antibiyotik tedavisine başlanmasında, lokal sürveyans verileri önem kazanmaktadır (90, 91). Lopez-Ferras ve arkadaşlarının (91) yaptığı prospektif çalışmada; lokal sürveyans kültürleri, VİP etyolojisinin % 80 doğrulukla öngörülebilmesini sağlamıştır. Kliniğimiz üçüncü seviye yoğun bakım ünitesinde ampirik antibiyotik seçimi, lokal sürveyans verileri gözönünde bulundurularak yapılmaktadır. Ancak çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle, sürveyans kültür sonuçları ile VİP günü arasındaki süre ve sürveyans kültür sonuçlarının aslında ne kadarının ampirik antibiyotik seçimimizde rolü olduğu değerlendirilememiştir.

Ventilatör ilişkili pnömonilerin % 60'ında etken, Gram negatif basillerdir. Bununla birlikte % 20-40 olguda etken, büyük çoğunluğu metisiline dirençli olmak üzere *S. aureus* olarak saptanmaktadır (2). Çalışmamıza dahil edilen olguların büyük çoğunluğunun (% 89.2) alt solunum yolu örneklerinde, Gram negatif basiller izole edilmiştir. En sık izole edilen etkenler sırasıyla; *A. baumannii* (% 53.7), *P. aeruginosa* (% 22.3), MRSA (% 8.2) ve *S. maltophilia* (% 6.6) olmuş, 8 (% 6.6) olguda birden fazla patojen mikroorganizma izole edilmiştir. Etken mikroorganizmaların sıklık sırası yıllar içinde önemli bir değişim göstermemiştir. *A. baumannii*, *S. maltophilia* ve MRSA oranları; 2011 yılı ile karşılaştırıldığında, 2012 yılında azalmış, 2013 yılında artmış olarak izlenmiştir. Etiyolojide yer alan mikroorganizmalar, coğrafi bölgelere, hastaneye, hasta

populasyonuna ve YBÜ tipine göre değişmekle birlikte, literatürde *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* en sık VİP etkenleri olarak bildirilmektedir (93-95). Ventilatör ilişkili pnömonide farklı ülkelerin mikrobiyolojik sürveyans sonuçlarını kapsayan SENTRY çalışmasında; Amerika Birleşik Devletlerinde VİP etyolojisinde ilk sırada *S. aureus*'un (% 36.5) yer aldığı ve diğer bölgelerden farklı olarak *A. baumannii* oranının düşük olduğu gösterilmiştir (96). Reechaipichitkul ve arkadaşlarının (94) çalışmasında; etyolojide yer alan mikroorganizmaların % 70'ini, sıklık sırasına göre; *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumonia*'nın oluşturduğu ve iki yıllık izlemde bu sıralamanın ve oranların değişmediği gösterilmiştir. Asya ülkelerindeki VİP prevalansının, etken mikroorganizmaların ve VİP'e bağlı klinik sonuçların değerlendirildiği derlemede; VİP etyolojisinde en sık yer alan mikroorganizmalar, Malezya, Tayland, Pakistan ve Hindistan'da *A. baumannii* (sırasıyla % 23, % 28.2, % 58.5, % 38), Çin ve Filipinler'de *P. aeruginosa* (sırasıyla % 18, % 42.1) olarak bildirilmiştir (97). Ülkemizden Leblebicioğlu ve arkadaşlarının (98) "Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyonlar Kontrol Komitesi" (INICC) üyesi 12 YBÜ'sinin cihaz ilişkili enfeksiyonlarına ait sürveyans verilerini değerlendirdikleri çalışmada; tüm VİP olgularının % 29.2'sinin *A. baumannii*, % 26.7'sinin *P. aeruginosa*'ya bağlı geliştiği gösterilmiştir. Şenol ve arkadaşlarının (99) İzmir'de bir üçüncü seviye solunumsal YBÜ'nde hastanede gelişen pnömonileri değerlendirdikleri çalışmada; VİP ve VİP dışı nozokomiyal pnömonilere ait verilerin ayırımı yapılmamış olmakla birlikte, tüm nozokomiyal pnömoni olgularında en sık etken *A. baumannii* (% 48), ikinci sıklıkta saptanan etken ise *S. aureus* (% 23) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda; solunumsal YBÜ'nde gelişen VİP olgularında izole edilen mikroorganizmaların, sıklığı ve sıralaması, Avrupa, Asya ve Türkiye verileri ile uyumlu görünmektedir.

Çok ilaca dirençli bakterilere bağlı gelişen VİP, yoğun bakım üniteleri için risk oluşturmakta ve son yıllarda giderek önem kazanmaktadır. ATS/IDSA 2005 uzlaşma raporunda; çok ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri; son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı, 5 gün veya üzerinde hastane yatışı öyküsü, toplumda ya da ilgili hastane biriminde yüksek antibiyotik direnci, immünsüpresif durum/televi öyküsü, sağlık bakımı ilişkili pnömoni için risk faktörlerinden en az birisinin bulunması olarak tanımlanmaktadır (2). Çalışma populasyonumuzu oluşturan olgularda; entübasyon öyküsünün bulunması ve olguların Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları YBÜ'de entübe edilmeleri, genişletilmiş beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine direnç gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Entübasyon öncesinde noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanmış olması da, antipsödomonal sefalosporinlere direnç gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda; izole edilen Gram negatif basillerin % 65.7'sinde, en az üç grup antibiyotiğe direnç saptanmıştır. Bu oran *A. baumannii* için % 93.8, *P. aeruginosa* için % 33.3 olarak bulunmuştur. “National Healthcare Safety Network” (NHSN) verilerine göre; VIP olgularında en az üç grup antibiyotiğe direnç oranları, *P. aeruginosa* için % 36, *A. baumannii* için % 49 olarak bildirilmiştir (100). Çalışmamızda; Gram negatif etkenler için yıllar içerisinde, Piperasilin-Tazobaktam ve Amikasin direnci azalırken, Seftazidim, Gentamisin ve Levofloksasin direnci artmıştır. Bu durum; YBÜ'mizde çok ilaca dirençli Gram negatif bakteriler ile nozokomiyal enfeksiyon oranlarının yüksek olması nedeniyle tedavide geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının yaygınlaşması ve eskiden daha yaygın olarak kullandığımız bu antibiyotiklerin daha az kullanımı ile ilişkili olabilir. Dizbay ve arkadaşlarının (101) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji, İç Hastalıkları, Genel Cerrahi, Göğüs Hastalıkları, Nöroloji ve Nöroşirürji YBÜ'lerinde *A. baumannii*'ye bağlı gelişen VIP olgularının değerlendirildiği retrospektif çalışmalarında; olguların % 80.5'inde en az üç grup antibiyotiğe direnç saptanmıştır. Çalışmamızda *A. baumannii* için Piperasillin-Tazobaktam, Amikasin dirençleri yıllar içinde azalırken; İmipenem, Meropenem, Seftazidim, Sefepim, Gentamisin ve Levofloksasin dirençleri artmıştır. *A. baumannii* izole edilen olguların % 95.3'ünde Siprofloksasin, % 87.7'sinde karbapenem, % 84.6'sında üçüncü kuşak sefalosporin, % 63.7'sinde Piperasillin-Tazobaktam direnci saptanmıştır. Kolistin direnci; sadece 2011 yılında, bir olguda gözlenmiştir. 2013 yılında; alt solunum yolu örneklerinde izole edilen *A. baumannii* olgularının tümünde karbapenem, Seftazidim ve Sefepim direnci saptanmıştır. Yıllar içinde *A. baumannii* için Siprofloksasin duyarlılığı değişiklik göstermezken, Levofloksasin direncinde belirgin artış izlenmiştir. Ülkemizden Erdem ve arkadaşları (102) tarafından üçüncü seviye bir hastanenin cerrahi ve medikal hastalarını içeren Anesteziyoloji YBÜ'nde yapılmış çalışmada; *A. baumannii* için Siprofloksasin direnci % 80 oranında bulunmuş ve yıllar içinde değişim göstermediği bildirilmiştir. Thi Khanh Nhu N ve arkadaşlarının (103) 11 yıllık çalışmalarında, son 3 yılda *A. baumannii* için karbapenemlere direnç oranlarının arttığı gösterilmiştir. Chung Dr ve arkadaşlarının (104) 2008-2009 yılları arasında Asya ülkelerinde yaptıkları çalışmada ise; *A. baumannii*'de karbapenem direnci % 67.3, Seftazidim direnci % 78.2, Siprofloksasin direnci % 80.7, Piperasillin-Tazobaktam direnci % 76.7 ve Kolistin direnci % 0.8 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada;

Tayland, Malezya ve Hindistan'da *A. baumannii* için karbapenem direnci % 80'in üzerinde olarak saptanmıştır. Ülkemizden Dizbay ve arkadaşlarının (105) çalışmasında ise; *A. baumannii* izole edilen olguların % 95.5'inde Siprofloksasin, % 72.7'sinde Sefepim, % 80.3'ünde İmipenem, % 71.2'sinde Meropenem ve % 68.2'sinde Sefoperazon-Sulbaktam direnci bulunmuştur. Çalışmamızda literatür ile karşılaştırıldığında; çok ilaca dirençli *A. baumannii*'ye bağlı VİP oranları daha yüksek bulunmakla birlikte, Gram negatif bakteriler için özellikle karbapenem ve sefalosporin direnç oranları, Dünya ve Türkiye verileri ile örtüşmektedir.

Çalışmamızda; *P. aeruginosa* için Meropenem, Sefepim, Siprofloksasin, Piperasillin-Tazobaktam ve Amikasin dirençleri yıllar içinde azalırken, Levofloksasin direnci artış göstermiş, Gentamisin direnci ise değişmemiştir. *P. aeruginosa* izole edilen olguların % 59.3'ünde karbapenem, % 48.1'inde Piperasillin-Tazobaktam, % 48.1'inde florokinolon, % 48.1'inde aminoglikozid, % 37'sinde Seftazidim, % 30'unda Sefepim direnci saptanmıştır. SENTRY çalışmasının sonuçlarına göre 2004-2008 yılları arasında Kuzey Amerika'da; *P. aeruginosa* için karbapenem direncinin % 5'ten fazla artış gösterdiği bildirilmektedir (97). "International Nosocomial Infection Control Consortium" (INICC) 2012 yılı raporunda da, *P. aeruginosa* için karbapenem direnci % 42.7 olarak bildirilmiştir (72). Erdem ve arkadaşlarının çalışmasında (102); *P. aeruginosa* için Seftazidim direnci % 59, İmipenem direnci % 32, Siprofloksasin direnci % 62 olarak saptanmıştır. "National Healthcare Safety Network" (NHSN) 2010 yılı verilerine göre, *P. aeruginosa* için florokinolon direnci % 32.7, karbapenem direnci % 30.2, Piperasillin-Tazobaktam direnci % 19.1 olarak bildirilmiştir (100). Gopalakrishnan R ve arkadaşlarının (106) çalışmasında da, *P. aeruginosa* için karbapenem direnci % 40'dır. Çalışma popülasyonumuzda literatür verileri ile karşılaştırıldığında; *P. aeruginosa*'ya bağlı VİP olgularında karbapenem direnci daha yüksek bulunmakla birlikte, muhtemelen daha az kullanıma bağlı olsa da yıllar içerisinde azalma eğiliminde olması sevindiricidir.

Çalışmamızda; alt solunum yolu örneklerinde *E. coli* izole edilen 4 olgunun 3'ünde (% 75) karbapenem, 2'sinde (% 50) üçüncü kuşak sefalosporin direnci izlenmiş, 3 (% 75) olgunun ise genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üreten suşlardan oluştuğu saptanmıştır. Krishnamurthy V ve arkadaşlarının (107) çalışmasında; alt solunum yolu örneklerinde *E. coli* üreyen 38 olgunun 30'unun (% 78.9) ESBL üreten suşlardan oluştuğu gösterilmiştir. "National Healthcare Safety Network" (NHSN) 2010 yılı verilerine göre;



VİP olgularında izole edilen *E. coli* için karbapenem direnci % 3.5, üçüncü kuşak sefalosporin direnci % 16.3 olarak bildirilmiştir (100). Joseph Nm ve arkadaşlarının (108) çalışmasında ise; VİP olgularının alt solunum yolu örneklerinde izole edilen *E. coli* etkenlerinin % 50'sinin ESBL üreten suşlardan oluştuğu gösterilmiştir. Bu çalışmada; *E. coli*'ye bağlı VİP oranı düşük olmakla birlikte, ESBL üreten suşların oranının literatür ile uyumlu olarak yüksek bulunması, kaygı vericidir.

Çalışma popülasyonumuzda; *S. aureus* üreyen olguların tümünde metisilin direnci saptanmıştır. “National Healthcare Safety Network” (NHSN) 2010 yılı verilerine göre; VİP olgularında izole edilen *S. aureus* için metisilin direnci % 48.4 olarak bildirilmiştir (100). E. Bouza ve arkadaşlarının (109) cerrahi ve medikal üçüncü seviye YBÜ'lerinde VİP olguları üzerinde yaptıkları çalışmada; MRSA'ya bağlı gelişen VİP oranı % 23.4 olarak bildirilmiş, yüksek APACHE II skoru, VİP öncesi antibiyotik kullanımı ve plevral effüzyon varlığı, MRSA için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Dirican ve arkadaşları (110) tarafından kliniğimiz YBÜ'de yürütülen bir çalışmada; florokinolon kullanım oranı, MRSA'ya bağlı nozokomiyal enfeksiyonu olan olgularda daha yüksek bulunmuş ancak, MRSA gelişen ve gelişmeyen olgularda florokinolon kullanımını açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda yapılan çok değişkenli analizlerde, MRSA'ya bağlı VİP gelişimi için bağımsız değişken saptanmamıştır.

Çalışmamızda alt solunum yollarında üretilen Gram pozitif mikroorganizmaların tümünde, Levofloksasin direnci saptanmıştır. Solunumsal kinolonlar, Gram pozitif bakterilerin tedavisinde etkin olacakları düşünülerek 1990'lı yılların sonunda kullanıma girmiştir. Ancak SENTRY antimikrobiyal surveians çalışmasında; stafilokokların, yeni kuşak kinolonlara dirençli olduğu gösterilmiştir (111).

Literatürde; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının yaygınlaşması ile, çok ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon oranlarında izlenen artışa vurgu yapılmaktadır (2, 100). Çalışmamızda; entübasyon gününde antibiyotik kullanımı veya VİP gelişme gününde ampirik olarak başlanmış olan antibiyotik tedavisi ile antibiyotik dirençleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda; kültür antibiyogram sonuçlarına ulaşıldıktan sonra, 108 (% 89.3) olguya etkene uygun antibiyotik tedavisi başlandığı görülmüştür. Etkene uygun antibiyotik tedavisi başlama günü ortanca değeri, 2 gün olarak bulunmuştur. Olguların % 76'sına, ilk 48 saatte etkene uygun antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Ventilatör ilişkili pnömonilerde; lokal surveians verilerine göre ampirik antibiyotik tedavisi başlandıktan

sonra, kültür sonuçlarına hemen ulaşarak, etkene uygun antibiyotik tedavisinin geciktirilmemesi gereği üzerinde durulmaktadır (2, 111, 112).

Bu çalışmada; etkene uygun olarak başlanan antibiyotik tedavileri sıklık sırasına göre, Kolistin (% 45) (büyük çoğunluğu Tigesiklin veya başka antibiyotikler ile kombine), karbapenemler (% 12), Linezolid (% 11), Tigesiklin ile diğer antibiyotiklerin kombinasyonu (% 9), genişletilmiş spektrumlu beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü (% 7), anti-psödomonal sefalosporinler (% 6), beta-laktam ve diğer antibiyotik kombinasyonları (% 4) ve Levofloksasin (% 3) şeklindedir. Yoğun bakım ünitemizde etkene uygun antibiyotik seçimi, uygulama şekli ve sıklığı, bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı desteğiyle, kılavuzlarda belirtilenlere uygun şekilde yapılmaktadır.

Ventilatör ilişkili pnömoni tedavisinde tartışmalı konulardan biri, Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında uygulanan kombinasyon tedavileridir (113). Beta-laktamlar ile aminoglikozitlerin kombinasyonu, Gram negatif bakteriler ile gelişen nozokomiyal enfeksiyonlarda hem antibiyotiklerin sinerjistik etkilerinden faydalanmak, hem de tedavi sırasında gelişebilecek antibiyotik dirençlerini önlemek amacıyla uygulanmaktadır (2). Ancak, antibiyotiklerin sinerjistik etkinliğinin sağ kalım üzerindeki etkileri tartışmalıdır (2, 113, 114). Sepsis olgularında, beta-laktam/aminoglikozit kombinasyonu ile tek başına beta-laktam tedavisinin etkinliğini değerlendiren 64 çalışmanın meta-analizinde; aynı içeriğe sahip beta-laktam antibiyotiklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, tüm nedenlere bağlı mortalite ve klinik sonuçlar açısından çalışma grupları ile kontrol grupları arasında anlamlı fark izlenmezken; farklı içeriğe sahip beta-laktam antibiyotiklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, tüm nedenlere bağlı mortalite ve klinik başarısızlık oranları, monoterapi grubunda daha düşük saptanmış, tedavi sırasında antibiyotiklere karşı direnç gelişimi açısından tüm gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (114). Sekiz randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği başka bir meta-analizde de; beta-laktamlar ile monoterapi grubunda, beta-laktam/aminoglikozit kombinasyon grubuna göre direnç oranlarında fark saptanmamıştır (115). Bu sonuçlara rağmen kombinasyon tedavisi, VİP tedavisinin erken dönemlerinde (ilk 48 saat), etki spektrumunun geniş tutulabilmesine olanak sağlaması nedeniyle önerilmektedir (116). Garnacho-Montero ve arkadaşlarının (117) çalışmasında; *P. aeruginosa*'ya bağlı VİP gelişen olgularda tedaviye kombinasyon tedavisi ile başlanmasının, uygunsuz ampirik antibiyotik kullanım oranını azalttığı ve sağkalımı olumlu yönde etkilediği

gösterilmiştir. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre, etken izole edildikten sonra monoterapiye geçilmesi ile, kombinasyon tedavisine devam edilmesi arasında klinik sonuçlar açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Birimimizde; aminoglikozitlerin düşük akciğer depozisyonu ve yüksek yan etki profili nedeniyle, beta-laktam/aminoglikozit kombinasyonu yaygın kullandığımız bir tedavi protokolü değildir. Ventilatör ilişkili pnömoninin geliştiği döneme ait sürveyans sonuçlarımıza göre, tedaviye sıklıkla monoterapi ile başlanmakta, alt solunum yolu örneklemesinin kültür sonuçları alındıktan sonra gerekli antibiyotik değişikliği yapılmaktadır.

*A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde etkin olan antibiyotikler; karbapenemler, polimiksin E ve B, Sulbaktam, Piperasilin-Tazobaktam, Tigesiklin ve aminoglikozidlerdir (118). Çok ilaca dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarında; Kolistin ve Tigesiklin tek başına, diğer antibiyotiklerle veya birbirleriyle kombine şekilde en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Yoğun bakım ünitemizde; çok ilaca dirençli *A. baumannii*'ye bağlı gelişen VİP insidansının yüksek olması nedeniyle, Kolistin (tek başına veya Tigesiklin ile birlikte) diğer antibiyotik gruplarından daha sık kullanılmaktadır.

Kolistin; 1960'lı yıllarda yaygın olarak kullanılan, 1970'li yılların başında yüksek nefrotoksisite ve nörotoksisite riski ve daha az toksik antipsödomonal antibiyotiklerin ortaya çıkışı ile kullanımdan kaldırılan, 2000'li yılların başında, çok ilaca dirençli Gram negatif bakterilere bağlı enfeksiyonlardaki artış nedeniyle yeniden kullanıma giren polimiksin grubundan bir antibiyotiktir. Aminoglikozidler ve florokinolonlar gibi, serum konsantrasyonuna bağımlı etki göstermektedir (119). Ülkemizden Batirel ve arkadaşlarının (120), çok ilaca dirençli *A. baumannii* bakteriyemilerinde Kolistin'in tek başına veya karbapenemler, Sulbaktam veya Tigesiklin ile kombine kullanımının sağkalım, klinik ve bakteriyolojik sonuçlar açısından değerlendirildiği çalışmalarında; kombinasyon grubunda tedavi yanıtı, 14 günlük sağkalım ve mikrobiyolojik eradikasyon oranları belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Dizbay ve arkadaşlarının (121), VİP etkeni olarak izole edilen çok ilaca dirençli *A. baumannii* izolatlarında Kolistin/Tigesiklin kombinasyonunun in vitro etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada; Kolistin/Tigesiklin kombinasyonunun, Kolistin/Rifampisin ve Tigesiklin/Rifampisin kombinasyonuna göre daha yüksek in vitro sinerjistik aktivite gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda; çok ilaca dirençli *A. baumannii*'ye bağlı VİP olgularında en sık kullandığımız tedavinin, Kolistin/Tigesiklin kombinasyonu olduğu gösterilmiştir.

MRSA'ya bağlı VİP gelişen olguların antibiyotik tedavisinde glikopeptidler veya Linezolid kullanılmaktadır (2). Vankomisine göre akciğer depoziyonunun ve VİP olgularındaki etkinliğinin daha iyi olması ve düşük yan etki profili nedeniyle günümüzde ilk tercih edilen antibiyotik, Linezolid'tir (2, 122). Kliniğimizde yürütölen ve MRSA'ya bağlı nozokomiyal pnömoni olgularında Teikoplanin ile Linezolid'in klinik ve bakteriyolojik sonuçlar üzerindeki etkisinin karşılaştırıldığı çalışmada; klinik etkinlik ve sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte, Linezolid uygulanan grupta bakteri eradikasyon oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (123). Çalışmamızda, MRSA izole edilen tüm VİP olgularına, Linezolid tedavisi uygulandığı saptanmıştır.

Uygun antibiyotik tedavisi altında, VİP olgularının büyük kısmında ilk 6 gün içinde klinik yanıt alındığı bildirilmektedir. Tedavi süresinin, ATS/IDSA 2005 uzlaşı raporunda; *P. aeruginosa* üremesi olmayan ve klinik yanıt alınan olgularda 7 gün, İngiltere kılavuzunda; tedavi yanıtı alınan olgularda 8 gün, Kanada kılavuzunda; *P. aeruginosa* dışındaki olgularda 7-8 gün ile sınırlandırılması önerilmektedir (2, 124). Türk Toraks Derneği erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşı raporunda ise; *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* dışındaki olgularda, KPİS < 7 ise, tedavinin 7 güne kadar kısaltılması uygun bulunmuştur (1). Çalışmamızda VİP olgularında toplam tedavi süresi ortanca değeri, kılavuzlar ile uyumlu şekilde 8 gün bulunmuştur.

Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında eşlik eden bakteriyeminin, klinik sonuçlar üzerinde belirleyici etkisi olmaktadır (2). Agbaht ve arkadaşları (125); VİP gelişen olguların % 17.6'sında VİP'e bağlı bakteriyemi izlendiğini ve bunların büyük çoğunluğunun önceden hastane yatışı bulunan ve geç VİP olgularından olduğunu bildirmişlerdir. Modi ve arkadaşları (126) ise çalışmalarında, VİP gelişen olguların % 79'unda eşlik eden bakteriyemi bildirmişlerdir. Çalışmamızda; olguların % 8.3'ünde VİP'e eşlik eden bakteriyemi geliştiiği saptanmış olup, diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında bu oranın düşük olduğu görölmüştür. Bakteriyemi, literatür ile uyumlu şekilde, ortanca 6.5 günde gelişmiştir. Ampirik antibiyotik tedavisi uygulanan 72 olgunun 5'inde (% 6.9) bakteriyemi gelişmiş, bunlardan 2 (% 20.0)'sine yetersiz tedavi, 1 (% 10.0)'ine ise uygun olmayan tedavi başlanmış olduğu gözlenmiştir. Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında, % 50 oranında septik şok geliştiiği bildirilmektedir. Ülkemizden Aydoğdu ve arkadaşlarının (127) yaptığı çalışmada; uygun tedavi altında olan VİP olgularının % 37'sinde, VİP'e bağlı septik şok geliştiiği

bildirilmiştir. Aynı çalışmada, lenfositopeni, yüksek kan şekeri düzeyi ve yüksek APACHE II skoru, septik şok gelişimini etkileyen bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur. Çalışmamızda; VİP günü, 95 olguda (% 78.5) sepsis, 54 olguda (% 44.6) ise septik şok tanısı ve vazopresör/inotrop uygulaması bulunduğu saptanmış olup, bu oran Türkiye verisi ile benzer gözükmemektedir. Ancak çalışmamızda, ventilatör ilişkili pnömonide, sepsis ve septik şok gelişimini etkileyen bağımsız risk faktörü saptanmamıştır.

Nefrotoksisite; VİP olgularında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına, altta yatan hastalığın şiddetine, YBÜ olgularında sıklıkla eşlik eden sıvı-elektrolit bozukluğuna bağlı gelişen bir komplikasyondur. Cano ve arkadaşlarının (128), Vankomisin tedavisi uygulanan VİP olgularında nefrotoksisiteyi araştırdıkları çalışmada; Vankomisin tedavisi uygulanan olguların % 15.4'ünde nefrotoksisite geliştiği saptanmış, Vankomisin'in kandaki başlangıç maksimum düzeyi, eşlik eden aminoglikozid kullanımı ve Vankomisin uygulama süresi, nefrotoksisite gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Çalışmamızda; olguların % 36.4'ünde nefrotoksisite geliştiği bulunmuş ancak nefrotoksisite gelişimi üzerine etkili risk faktörü gösterilememiştir. Bununla birlikte birimizde, nefrotoksik olduğu bilinen Kolistin'in yaygın kullanımının, nefrotoksisite oranımızı etkilediği düşünülmüştür. Yürütücü merkezi kliniğimiz olan ancak henüz yayınlanmayan çok merkezli retrospektif bir çalışmada; kolistin tedavisi uygulanan 281 hastanede gelişen pnömoni olgusunun % 62.3'ünde nefrotoksisite geliştiği saptanmıştır. Aynı çalışmada nefrotoksisiteyi etkileyen bağımsız değişkenler; yaş, vücut ağırlığı, diyabetes mellitus varlığı, kan ürünleri transfüzyonu, HGP ile ilişkili sepsis ve kullanılan kolistin preparatı olarak bulunmuştur.

Ventilatör ilişkili pnömonide uygun antibiyotik tedavisi altında klinik yanıt ilk 48-72 saatten sonra gözlenmektedir. Bu süre içinde antibiyotik değişikliği önerilmemektedir (2). Çalışmamıza alınan olguların % 53.3'ünde klinik yanıt gözlenmiş ve klinik yanıt alınma süresi ortanca değeri 4 gün olarak bulunmuştur. Literatürde klinik yanıt alınamama oranı % 30-40 arasında bildirilmekte olup, çalışma sonucumuz literatür ile uyumlu görünmektedir (129).

Tedavi yanıtı; tanının doğruluğuna, hastaya ait faktörlere ve etkenin direnç durumuna göre değişmektedir (1, 2). Çalışmamızda klinik yanıt alınamayan grupta, PCT düzeyi  $\geq 1 \mu\text{g/L}$  olan olguların oranı daha fazla ve akciğer grafilerinde lezyonun bilateral olma oranı daha yüksek olarak bulunmuştur. Serum PCT'nin VİP'in 1., 3. ve 7. günlerindeki ölçümlerinin, kötü prognozun öngörülmesinde anlamlı olduğu gösterilmiştir (44).

Birimimizde, VİP tanısı konulan olgularda 1., 3. ve 7. günlerde PCT takibi ile antibiyotik tedavisine yanıt değerlendirilmesi yapılmaktadır. Klinik yanıt alınamayan grupta PCT düzeyinin yüksek bulunması, literatür ile örtüşmektedir. Akciğer grafisi, VİP olgularında tedavi yanıtını değerlendirmede kısıtlı olanak sağlar. Özellikle ileri yaş ve eşlik eden hastalıklar varlığında, radyolojik düzelme, klinik düzelmeden geç olabilir (1, 2). Çalışmamızda klinik yanıt sağlanamayan grupta lezyonların bilateral olma oranının daha yüksek bulunması; pnömoninin radyolojik yaygınlığı ile klinik durumun örtüşmesi olarak değerlendirilebilir. Bir diğer neden ise, bu olgularda eşlik eden ARDS, sıvı yüklenmesi, alveoler hemoraji gibi durumların radyolojik bulguları maskeleyebilir. Eşlik eden bu durumların varlığı da prognozu olumsuz etkilemektedir. Çalışmamızda, entübasyon gününde septik şok ve vazopresör/inotrop uygulaması bulunan olgularda, klinik yanıt oranlarının daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu durum, olguların hastalık ciddiyetlerinin yüksek olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamıza alınan VİP olguların % 73.9'unda bakteri eradikasyonu sağlandığı saptanmıştır. Bakteri eradikasyonu sağlanma süresi ortanca değeri 5 gün olarak bulunmuştur. Chan ve arkadaşlarının (130), karbapenem dirençli *A. baumannii*'ye bağlı VİP olgularında klinik yanıt, bakteri eradikasyonu ve antibiyotik tedavisine bağlı gelişen nefrotoksisiteyi değerlendirdikleri çalışmada, bakteri eradikasyon oranı % 48.5 olarak saptanmıştır. Wang ve arkadaşlarının (131) çok ilaca dirençli *A. baumannii*'ye bağlı VİP olgularında tedavi protokollerini karşılaştırdıkları çalışmada, Sefoperazon-Sulbaktam ve Minosiklin uygulanan grupta bakteri eradikasyon oranı diğer antibiyotik protokollerinden daha yüksek (% 40) bulunmuştur. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre bakteri eradikasyonunu etkileyen parametreler; mekanik ventilasyon ve YBÜ süreleri olarak saptanmıştır. Çalışmamızda; bakteri eradikasyonu sağlanamayan olgularda, antipsödomonal sefalosporin ve karbapenem grubu antibiyotiklere daha yüksek oranda direnç saptanmıştır. Kolistin tedavisi ile, çok ilaca dirençli ve tüm ilaçlara dirençli *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* olgularında bakteri eradikasyon oranı % 60 düzeyinde bildirilmektedir (132, 133). Yoğun bakım ünitemizde izlenen VİP olgularının büyük kısmının çok ilaca dirençli Gram negatif bakterilere bağlı geliştiği düşünüldüğünde, bakteri eradikasyon oranımızın literatürde bildirilen oranlara göre yüksek olduğu gözlenmektedir. Bakteri eradikasyonu sağlanamayan olgularda antipsödomonal sefalosporin ve karbapenemlere direnç oranlarının daha yüksek bulunması ise, yoğun bakım ünitemizde çok ilaca ve tüm ilaçlara dirençli Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında izlenebilecek artış açısından kaygı vericidir.

Çalışma grubumuzda izlemde; 36 (% 51.4)'sı rekürren VİP atağı (relaps ya da süperenfeksiyon) olmak üzere 70 olguda (% 57.9), hastane enfeksiyonu gelişmiştir. Hastane enfeksiyonu gelişme süresi için ortanca değer 15 gün olarak bulunmuştur. İzlemde gelişen hastane enfeksiyonlarında en sık (% 67.1) izole edilen mikroorganizmalar, Gram negatif basillerdir. Ilias ve arkadaşlarının (134) VİP olgularında rekürrens gelişimine neden olabilecek risk faktörlerini araştırdıkları 7 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde; rekürrens oranlarının %14-40 arasında değiştiği gösterilmiştir. Çalışmamızda; bu sonuç ile uyumlu olacak şekilde, 121 VİP olgusunun % 29.7'sinde rekürrens geliştiği saptanmıştır. Aynı meta-analizde; ARDS ve ilk VİP atağı gelişme gününde septik şok varlığı, rekürren VİP gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (134). Çalışmamızda; izlemde gelişen nozokomiyal enfeksiyonların tümü için bağımsız risk faktörleri çok değişkenli analizlerle araştırılmış, kronik böbrek yetmezliği, kan transfüzyonu ve santral venöz kateter uygulamaları, enfeksiyon gelişme riski açısından anlamlı bulunmuştur. Kan transfüzyonu, alıcıda immünmodülasyona yol açarak enfeksiyon riskini arttırmaktadır (135). Horwath ve arkadaşlarının (136), kardiyak cerrahi uygulanan olgularda eritrosit replasman tedavisinin enfeksiyon riski üzerindeki etkisini araştırdığı çalışmada; her bir ünite eritrosit süspansiyonunun, enfeksiyon riskini % 29 oranında arttırdığı bulunmuştur. Taylor ve arkadaşlarının (137) çalışmasında ise; eritrosit replasman tedavisinin, altta yatan hastalıktan ve replasman miktarından bağımsız olarak, hastane enfeksiyonu riskinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Vasudevan ve arkadaşlarının (138) YBÜ olgularında çok ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon ve kolonizasyon riskini arttıran durumları araştırdığı çalışmada; böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, santral venöz kateter ve geniş spektrumlu antibiyotik uygulamaları, çok ilaca dirençli bakteriler ile enfeksiyon gelişmesi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Çalışmamızda; izlemde hastane enfeksiyonu gelişimini arttırdığı saptanan risk faktörleri, literatür ile örtüşmektedir.

Çalışma grubumuzda; İMV süresi için ortanca değer 15 gün olarak bulunmuştur. Türkoğlu ve arkadaşlarının (139) ülkemizde bir üniversite hastanesinin üçüncü seviye İç Hastalıkları YBÜ'nde yürüttükleri çalışmada; VİP gelişen olgularda İMV süresi için ortanca değer 18 gün olarak bulunmuştur. Ülkemizden Bodur ve arkadaşlarının (140) yürüttükleri başka bir çalışmada da, VİP olgularında ortalama İMV süresi 17.7 gün olarak bulunmuştur. Parker C ve arkadaşlarının (141) Kanada ve ABD'de yürüttükleri çok merkezli çalışmada; çok ilaca dirençli Gram negatif bakterilerle gelişen VİP olgularında, bu mikroorganizmaların izole edilmediği VİP olguları ile karşılaştırıldığında İMV süresi daha uzun bulunmuştur (8.6 güne karşılık

12.6 gün). Rello ve arkadaşlarının (64) çalışmasında ise; VİP olgularında ortalama İMV süresi, VİP olmayan gruba göre daha yüksek (4.7 güne karşılık 14.3 gün) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda; VİP gelişen olgularda saptanan İMV süresi, bu sonuçlar ile uyumludur. Ancak, tüm olguların VİP olması nedeniyle, İMV süresi açısından, VİP olmayan olgular ile karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda tek değişkenli analizlerde; 60 yaş üzerinde olan, entübasyon öyküsü bulunan, enteral beslenme ve kan transfüzyonu uygulanan ve izlemde hastane enfeksiyonu gelişen olgularda mekanik ventilasyon süresinin yedi günün üzerinde olma oranı daha yüksek bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde ise kan transfüzyonunun ve enteral beslenmenin mekanik ventilasyon süresini arttırdığı gösterilmiştir. Uzamış mekanik ventilasyon için; ileri yaş, altta yatan hastalığın ağırlığı ve kan transfüzyonu gibi risk faktörleri tanımlanmıştır (142). Çalışmamızda, ileri yaştaki hastalarda altta yatan hastalığın ağırlığı nedeniyle, mekanik ventilasyon sürelerinin uzadığı düşünülmektedir. Yoğun bakım olgularında eritropoetik aktivitedeki bozulma ve hemorajiler nedeniyle anemi sık görülen bir durumdur (143). Kellert ve arkadaşlarının (144) çalışmasında; kan transfüzyonunun Nöroloji YBÜ hastalarında, hem yoğun bakım hem de mekanik ventilasyon süresini arttırdığı gösterilmiştir. Cornet ve arkadaşlarının (145) kan transfüzyonlarının akciğer üzerine olan etkisini araştırdıkları çalışmada ise; oksijenizasyonda, transfüzyon miktarı ile ilişkili geçici bozulmalar saptanmıştır. Çalışmamızda da, transfüzyon uygulanan hastalarda mekanik ventilasyon sürelerindeki artış, oksijenizasyondaki geçici bozulmalara bağlı olabilir. Mekanik ventilatördeki hastalarda tartışmalı konulardan birisi de beslenme uygulamalarıdır. Ülkemizden Altıntaş ve arkadaşlarının (146) İç Hastalıkları YBÜ hastalarında yaptığı çalışmada; çalışmamızda bulunan sonucun aksine, parenteral beslenme uygulanan grupta İMV süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. VISEP çalışmasında ise; tek başına enteral beslenme uygulanan ağır sepsis olgularında, parenteral beslenme ile kombine uygulanan olgulara göre İMV süresi daha kısa bulunmuştur (147). Olguların tümünün VİP olduğu çalışmamızda; VİP'in karıştırıcı faktör olduğu düşünülürse, beslenmenin İMV süresi üzerindeki etkisinin kontrollü çalışmalar ile araştırılması gereklidir.

Çok ilaca dirençli Gram negatif bakterilere bağlı gelişen hastane enfeksiyonları, mekanik ventilasyon süresinde artışa yol açmaktadır (148, 149). Çalışmamızda; izlemde gelişen hastane enfeksiyonlarının



çoğunun dirençli Gram negatif etkenlerle oluşması ve mekanik ventilasyon süresinde artışa yol açması, bu durumu desteklemektedir.

Çalışmamızda; VİP olgularında yoğun bakımda kalış süresi ortanca değeri 21.5 gün, hastane yatış süresi ortanca değeri 26 gün olarak bulunmuştur. Kliniğimizde önceki yıllarda yürütülen bir çalışmada bu süreler sırasıyla;  $29.7 \pm 30.3$  ve  $32.9 \pm 30.1$  gün olarak bulunmuştur (150). Ülkemizden Yılmaz ve arkadaşlarının (151) Karadeniz Teknik Üniversitesi Anesteziyoloji YBÜ'de yürüttükleri çalışmada, VİP gelişen olguların yoğun bakım yatış süresi ortalama  $29.5 \pm 15.9$  gün bulunmuştur. Ventilator ilişkili pnömoninin, yoğun bakım ve hastane yatış sürelerinde artışa neden olduğu bildirilmektedir (2).

Çalışmamızda; aminoglikozid grubu antibiyotiklere direnç saptanan olgularda, yoğun bakımda kalış süresi ve hastanede yatış süresi daha kısa olarak bulunmuştur. Antibiyotik grupları arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmaması nedeniyle bu durum, mortalite oranları ile açıklanamamaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonucun doğruluğu, kontrollü randomize çalışmalar ile değerlendirilebilir. Chen ve arkadaşlarının (152) cerrahi ve medikal yoğun bakım olgularında hastane enfeksiyonlarının yoğun bakım süresi ve hastane maliyetleri üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada; her bir hastane enfeksiyon atağının, yoğun bakımda kalış süresini hasta başına 18.2 gün arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda yoğun bakımda kalış ve hastane yatış süreleri üzerinde etkisi anlamlı bulunan parametreler, literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda mortalite oranı % 73.6 olarak bulunmuştur. Ventilator ilişkili pnömoni olgularında kaba mortalite hızı % 30-70 arasında değişmekle birlikte, bu olguların pek çoğu altta yatan hastalıkların ağırlığı nedeniyle eksitus olmaktadır. Ventilator ilişkili pnömoniyeye atfedilen mortalite oranları ise, % 33-50 arasında değişmektedir (2). Çalışmamızda, VİP'e bağlı kaba mortalite oranının yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle *A. baumannii* veya *P. aeruginosa* enfeksiyonlarına bağlı eşlik eden bakteriyemiler ve tedavi başarısızlığı, VİP'e bağlı mortalitede artışa yol açtığı gösterilen durumlardır. Medikal yoğun bakım ünitelerinde takip edilen olgularda VİP'e bağlı mortalitenin, cerrahi yoğun bakım ünitelerinde takip edilen olgulara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (2).

Çalışmamızda tek değişkenli analizler ile mortaliteyi arttırdığı gösterilen parametreler; kan transfüzyonu, vazopressör/inotrop uygulamaları, VİP sırasında septik şok varlığı, klinik yanıtızlık, VİP günü bakılan PCT düzeyinin  $\geq 1 \mu\text{g/L}$  olmasıdır. Kan transfüzyonu; VİP ve diğer hastane enfeksiyonlarının gelişme riskini

arttırarak, uzamış mekanik ventilasyon süresine yol açmaktadır (144, 145). Croce ve arkadaşları (153) travma hastalarında yaptıkları çalışmada; kan transfüzyonunun, VİP ve ARDS gelişimi ile mortalite için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızın sonuçları; VİP’de yüksek olan mortalite oranlarının, bu olgulara uygulanan kan transfüzyonları ile daha da artabileceğini desteklemektedir. Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında septik şok varlığı, mortaliteyi arttırmaktadır (81). Chaari ve arkadaşlarının (154) *A. baumannii*’ye bağlı gelişen VİP olgularını değerlendirdikleri çalışmada; septik şok varlığının, mortaliteyi 8.5 kat arttırdığı gösterilmiştir. Septik şok tanısı ile inotrop/vazopressör uygulamasının, mortalite üzerine olan etkisi ise tartışmalıdır. Wilkman ve arkadaşları (155) retrospektif çalışmalarında; inotrop uygulanan olgularda, uygulanmayan gruba göre 90 günlük mortaliteyi daha yüksek bulmuşlardır.

Çalışmamızda mortalite üzerine etkisi olduğu çok değişkenli analizler ile gösterilen parametreler, klinik yanıtızlık ve VİP başlangıç günü bakılan PCT düzeyinin yüksek olmasıdır. Boeck ve arkadaşlarının (156) çalışmasında; eksitus olan VİP olgularında serum PCT ve pro-atrial natriüretik peptid düzeyleri daha yüksek bulunmuş, birlikte kullanımlarının klinik ciddiyet skorlarının doğruluğunu arttırdığı gösterilmiştir. Serum PCT düzeylerinin 1., 3. ve 7. günlerdeki ölçümlerinin, kötü prognozun öngörülmesinde anlamlı olduğu bulunmuştur (44). Çalışmamızda; VİP başlangıç gününde serum PCT düzeylerinin  $\geq 1 \mu\text{g/L}$  olmasının, mortaliteyi 10.4 kat arttırdığı gösterilmiştir. Çalışma sonuçlarımıza göre, klinik yanıt alınamayan olgularda, mortalite 6.8 kat artmaktadır. Çalışmamızda VİP’in ilk günü bakılan serum PCT yüksekliğinin; hem klinik yanıtızlığı, hem de mortaliteyi öngörmede iyi bir belirteç olduğunun gösterilmesi, PCT’nin tedavi izleminde kullanılması gereken bir biyolojik belirteç olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak; ventilatör ilişkili pnömoni, sıklıkla çok ilaca dirençli Gram negatif bakterilere bağlı gelişen, mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri ile sağlık harcamalarında artışa yol açan, yüksek mortalite ile seyreden bir hastalıktır. Ampirik antibiyotik tedavisi, lokal sürveyans verilerine göre erkenden başlanmalıdır. Klinik sonuçlar üzerinde belirleyici olan durumlar; altta yatan hastalığın ağırlığı, ampirik antibiyotik tedavisinin uygunluğu ve gelişen komplikasyonlardır. Çalışmamızda ek olarak, yoğun bakım tedavi uygulamalarının da (kan ürünleri transfüzyonu, vazopressör/inotrop), prognoz üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. 2011 yılından başlayarak üç yıl içerisinde solunumsal yoğun bakım ünitemizde VİP ile ilişkili bulgularımızda önemli bir değişiklik izlenmemiştir. Sonucu etkilemese de, 2012 yılında gözlenen

etken ve direnç dağılımındaki değişikliklerin, o yılın ortasında ünitenin fiziki şartlarında yapılan düzelmeye bağlı olabileceği düşünülmüştür.

## 7. ÖZET

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı 8 yataklı üçüncü seviye yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde, 2011-2013 yılları arasında ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) gelişen olgularda; demografik özellikler, VİP etkenleri, antibiyotik dirençleri ve prognoz değişiminin ortaya konması hedeflenmiştir. Klinik bulguları VİP ile uyumlu olup, alt solunum yolu örneklerinde bakteri izolasyonu sağlanan 121 olgu (87'si erkek, yaş ortanca değeri 72, ortalama APACHE II skoru 24±8.5) çalışmaya alınarak, verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yıllar içerisinde mekanik ventilatör kullanım oranları; en düşük 0.34, en yüksek 0.88 olarak hesaplanmış, 1000 ventilatör gününde VİP hızları ise; en düşük 8, en yüksek 75 olarak bulunmuştur. 108 olguda (% 89.3) en az bir eşlik eden hastalık ve 52 olguda (% 43.0) sağlık bakımı ilişkisi saptanmıştır. Çalışmaya alınan olguların çoğunluğu (% 47.1) acil servisten yatırılmış olup, en sık (% 22.3) yatış tanıları KOAH alevlenme ve hastanede gelişen pnömonidir.

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişme günü ortanca değeri 6 gün olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan olguların 79'unda (% 65.3) geç VİP saptanmıştır. Geç VİP olgularında erkek cinsiyet oranı daha yüksek ( $p=0.005$ ) ve başvuruda ARDS oranı daha fazla ( $p=0.029$ ) bulunmuştur. Ayrıca, kreatinin düzeyi 1.3 mg/dL'nin altında olanlarda, başlangıç gününde septik şok tablosu bulunmayanlarda, santral kateter ve kan transfüzyonu uygulananlarda, geç VİP oranı daha yüksek olarak saptanmıştır (sırasıyla;  $p=0.016$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.003$  ve  $p=0.005$ ). Erken VİP olgularında parenteral beslenme oranı daha yüksek ( $p=0.001$ ) bulunurken, geç VİP olgularında izlemde hastane enfeksiyonu gelişme oranı daha yüksek ( $p=0.034$ ) olarak saptanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen olgularda en sık izole edilen etkenler; *A. baumannii* (% 53.7), *P. aeruginosa* (% 22.3), MRSA (% 8.2) ve *S. maltophilia* (% 6.6) olmuş, 8 (% 6.6) olguda birden fazla patojen mikroorganizma izole edilmiştir. Yıllar içerisinde; Gram pozitif etkenler için Levofloksasin direncinde değişiklik izlenmezken; Gram negatif etkenler için, Piperasilin-Tazobaktam ve Amikasin direnci azalmış, Seftazidim, Gentamisin ve Levofloksasin direnci artmıştır. 2011-2013 yılları arasında *A. baumannii* için; Kolistin, Piperasillin-Tazobaktam ve Amikasin dirençleri azalırken, İmipenem, Meropenem, Seftazidim,

Sefepim, Gentamisin ve Levofloksasin dirençleri artmıştır. Aynı tarih aralığında *P. aeruginosa* için; Meropenem, Sefepim ve Siprofloksasin dirençleri azalmıştır. Piperasillin-Tazobaktam ve Amikasin dirençleri; 2012 ve 2013 yılları arasında farklılık göstermezken, 2011 yılına göre azalmıştır. Tek değişkenli analizlerde; entübasyon öyküsünün genişletilmiş beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine, entübasyon öncesinde noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV) uygulamasının ise aminoglikozid grubu antibiyotiklere direnç gelişimini arttırdığı gösterilmiştir (sırasıyla  $p=0.01$  ve  $p=0.024$ ). Çok değişkenli analizlerde; entübasyon öyküsü bulunan ve Ege Üniversitesi Göğüs Hastalıkları YBÜ'de entübe edilen olgularda, genişletilmiş beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine direnç oranı daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0.044$  ve  $OR=2.44$ ,  $CI=1.024-5.830$  ve  $p=0.036$  ve  $OR= 2.67$ ,  $CI=1.064-6.724$ ). Ayrıca çok değişkenli analizlerde; entübasyon öncesi NİMV uygulanmış olan olgularda, antipsödomonal sefalosporin grubu antibiyotiklere direnç oranı daha yüksek olarak saptanmıştır ( $p=0.037$  ve  $OR=2.64$ ,  $CI=1.061-6.599$ ).

Çalışmamızda; 108 (% 89.3) olguya etkene uygun antibiyotik tedavisi başlandığı saptanmıştır. Etkene uygun antibiyotik tedavisi başlama günü ortanca değeri 2 gün olarak bulunmuştur.

Çalışmaya alınan 121 VİP olgusunun 57'sinde (% 53.3) klinik yanıt gözlenmiş, klinik yanıt alınma süresi ortanca değeri 4 gün olarak bulunmuştur. Klinik yanıt alınamayan grupta, prokalsitonin (PCT) düzeyi  $\geq 1$   $\mu\text{g/L}$  olan olguların oranı daha fazla ( $p=0.014$ ) ve akciğer grafilerinde lezyonun bilateral olma oranı daha yüksek ( $p=0.04$ ) olarak bulunmuştur. Ayrıca, VİP başlangıç gününde septik şok ve vazopresör/inotrop uygulaması bulunan olgularda klinik yanıt alınan olguların oranları daha düşüktür (sırasıyla  $p=0.005$ ,  $p=0.002$ ). Çalışma grubumuzu oluşturan 121 VİP olgusunun 68'inde (% 73.9), bakteri eradikasyonu sağlanmıştır. Bakteri eradikasyonu sağlanma süresi ortanca değeri 5 gün olarak bulunmuştur. Bakteri eradikasyonu sağlanamayanlarda, antipsödomonal sefalosporin ve karbapenem grubu antibiyotiklere daha yüksek oranda direnç saptanmıştır (sırasıyla  $p=0.045$ ,  $p= 0.014$ ).

Çalışma grubumuzda izlemde; 36 (% 29.8)'sı yeni VİP atağı olmak üzere 70 olguda (% 57.9), hastane enfeksiyonu gelişmiştir. Hastane enfeksiyonu gelişme süresi ortanca değeri 15 gün olarak bulunmuştur. İzlemde hastane enfeksiyonu gelişimini etkileyen parametreler; kronik böbrek yetmezliği varlığı, kan transfüzyonu ve santral venöz kateter uygulaması olarak saptanmıştır (sırasıyla  $p=0.036$ ,  $p<0.001$  ve  $p=0.035$ ).

Ventilatör ilişkili pnömoni olgularımızda; invaziv mekanik ventilasyon (İMV) süresi için ortanca değer 15 gün olarak bulunmuştur. Tek değişkenli analizlerde; 60 yaş üzerinde olan, entübasyon öyküsü bulunan, enteral beslenme ve kan transfüzyonu uygulanan ve izlemde hastane enfeksiyonu gelişen olgularda İMV süresinin yedi günün üzerinde olma oranı daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla; p=0.012, p=0.011, p=0.002, p < 0.001, p < 0.001). Çok değişkenli analizlerde ise; İMV süresini, kan transfüzyonununun 32.7 kat, enteral beslenmenin 21.9 kat arttırdığı gösterilmiştir.

Çalışma grubumuzda; YBÜ'de kalış süresi ortanca değeri 21.5 gün, hastanede yatış süresi ortanca değeri ise 26 gün olarak bulunmuştur. Tek değişkenli analizlerde; aminoglikozid grubu antibiyotiklere direnç saptanan olgularda YBÜ'de kalış süresi ve hastanede yatış süresi daha kısa olarak bulunmuştur (sırasıyla p=0.012, p=0.007). İzlemde hastane enfeksiyonu gelişen olgular ile kan transfüzyonu uygulanan olgularda hem yoğun bakımda kalış sürelerinin (sırasıyla p < 0.001 ve p=0.015) hem de hastanede yatış sürelerinin (sırasıyla p< 0.001 ve p=0.001) daha uzun olduğu saptanmıştır. Çalışma grubunda, 89 (% 73.6) olgu eksitus olmuştur. Tek değişkenli analizlerde; kan transfüzyonu, vazopressör/inotrop uygulamaları, VİP sırasında septik şok varlığı, klinik yanıtızlık, VİP günü bakılan PCT düzeyinin  $1 \mu\text{g/L} \geq$  olması, mortaliteyi arttıran parametreler olarak saptanmıştır (sırasıyla p=0.006, p=0.031, p=0.036, p < 0.001, p=0.028). Çok değişkenli analizlerde ise; mortaliteyi klinik yanıtızlık durumununun 6.8 kat, VİP günü bakılan PCT düzeyinin  $1 \mu\text{g/L} \geq$  olmasının 10.4 kat arttırdığı bulunmuştur.

## 8. KAYNAKLAR

1. Türk Toraks Derneği erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Türk Toraks Dergisi 2010; 10 (ek sayı 2): 3-28.
2. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated and Healthcare-associated Pneumonia; The Official Statement of the American Thoracic Society and the Infectious Disease Society of America. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:388–416.
3. Barbier F, Andremont A, Wolff M, et al. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. Curr Opin Pulm Med 2013;19: 216-28.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of healthcare-associated infections in Europe, 2007. Stockholm: ECDC; 2012.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu Özet Veri, 2013.
6. Shorr AF, Chan CM, Zilberberg MD. Diagnostics and epidemiology in ventilator-associated pneumonia. Therapeutic Advances in Respiratory Disease 2011; 5: 121-30.
7. Bekaert M, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 1133-9.
8. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J 2006; 27: 158-64.
9. Gerald A. Denys, Ryan F. Relich. Antibiotic Resistance in Nosocomial Respiratory Infections. Clin Lab Med 2014; 34: 257-70.
10. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated Pneumonia. Am J of Respir Crit Care Med 2002; 165: 867-903.
11. Bonten MJ, Kollef MH, Hall JB. Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia: From Epidemiology to Patient Management. Clin Infect Dis 2004; 38: 1141-9.

12. Silvestri L, van Saene HK, de la Cal MA, Gullo A. Adult hospital and ventilator-associated pneumonia guidelines: eminence- rather than evidence-based. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jan 1;173(1):131-3.
13. Rodríguez A, Póvoa P, Nseir S, Salluh J, Curcio D, Martín-Loeches I and on behalf of The TAVeM group investigators. Incidence and diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit: an international online survey. *Critical Care* 2014; 18: R32.
14. Torres A, Ewig S. Nosocomial and Ventilator-Associated Pneumonia; European Respiratory Monograph; Number 53, September 2011.
15. Barsanti MC, Woeltje KF. Infection prevention in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23: 703-25.
16. Ranjan N, Chaudhary U, Chaudhry D, Ranjan KP. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care intensive care unit: Analysis of incidence, risk factors and mortality. *Indian J of Crit Care Med* 2014; 18: 200-204
17. Öncül O. Ventilatörle ilişkili pnömonilerin tedavisi. *Türk Yoğun Bakım Dergisi* 2007; (Özel sayı): 49-53
18. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the Bacterial Etiology of Early-Onset and Late-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Subjects Enrolled in 2 Large Clinical Studies. *Respir Care* 2013; 58: 1220-5.
19. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the Bacterial Etiology of Early-Onset and Late-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Subjects Enrolled in 2 Large Clinical Studies. *Respir Care* 2013; 58: 1220-5.
20. Sydnor ER, Perl TM. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:141–73; and Papazian L, Donati SY. Hospital-acquired pneumonia. In: Cohen J, Powderly WG, Opel SM, editors. van der Meer JWM, Didier, Sobel JD, section editors. Cohen, Powderly and Opal's infectious diseases. 3rd edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p. 294–9.
21. Valencia M, Ferrer M, Farre R, et al, Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: a randomized trial. *Crit Care Med* 2007; 35: 1543-9.

22. Weinstein RA, diğer yazarlar... et al. Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia: From Epidemiology to Patient. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1141-9.
23. Oliveira J, Zagalo C, Cavaco-Silva P. Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Rev Port Pneumol* 2014; 20: 152-61.
24. Forel JM, Voillet F, Pulina D, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung protective strategy. *Crit Care* 2012; 16: R65.
25. Klompas M, Platt R. Ventilator-associated pneumonia: the wrong quality measure for bench. *Ann Intern Med* 2007; 147: 803-5.
26. Fabregas, N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Ann Intern Med* 2007; 147: 803-5.
27. Institute for health care improvement. Implement the ventilator bundle. Available at [http://www.ihc.org/IHI/Topics/crit care/intensive care/changes/implement the ventilator bundle.htm](http://www.ihc.org/IHI/Topics/crit%20care/intensive%20care/changes/implement%20the%20ventilator%20bundle.htm)
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ventilator-Associated Event Protocol. Atlanta: CDC, 2014. <http://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/vae/index.html>. Accessed March 25, 2014.
29. Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, et al. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33: 46-53.
30. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117: 198S-202S.
31. Berton DC, Kalil AC, Cavalcanti M, et al. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD006482.
32. York MK, Gilligan P, Church DL. Lower respiratory tract cultures. In: Garcia LS, ed. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 3rd Edn. Washington D.C., American Society for Microbiology, 2010; pp. 3.11.2.1-3.2.20.



33. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1121-9.
34. Rea-Neto A, Youssef NCM, Tuche F, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care* 2008; 12: R56.
35. Steven M, Jonathan D. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 637-57.
36. 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: 844-52.
37. Fagon JY. Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2011; 15: 130-132
38. Jun S., Chen HL, Zhu J. Diagnostic Accuracy of Clinical Pulmonary Infection Score for Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-analysis. *Respir Care* 2011; 56: 1087-94.
39. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-Associated Pneumonia: The Clinical Pulmonary Infection Score as a Surrogate for Diagnostics and Outcome. *Clin Infect Dis* 2010; 51: S131-S5.
40. Klompas M, Platt R. Ventilator-associated pneumonia: the wrong quality measure for benchmarking. *Ann Intern Med* 2007; 147: 803-5.
41. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediator. *Eur Respir J* 2007; 30: 556-73.
42. Palazzo SJ, Simpson T, Schnapp L. Biomarkers for ventilator-associated pneumonia: Review of the literature. *Heart & Lung* 2011; 40: 293-8.
43. Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrinki P. In critically ill patients, serum procalcitonin is more usefull in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, IL-6 or LBP. *Crit Care Rex Pract* 2011: 594-645.
44. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 31: 356-362.

45. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009; 34: 1364-75.
46. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 1059-66.
47. Kristoffersen K, Sogaard O, Wejse C, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission: a randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 481-7.
48. Charles PE, Ladoire S, Aho S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 38
49. Zielinska-Borkowska U, Skirecki T, Zlotorowicz M, Czarnocka B. Procalcitonin in early onset ventilator-associated pneumonia. *Journal of Hospital Infection* 2012; 81: 92-7.
50. Luyt CE, Guerin V, Combes A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 48-53.
51. Bloos F, Marshall JC, Dellinger RP, et al. Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study. *Crit Care* 2011; 15: R88.
52. Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P, et al. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2010; 35: 805-11.
53. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, et al. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells and the Diagnosis of Pneumonia. *Engl J Med* 2004; 350: 451-8.
54. Oudhuis GJ, Beuving J, Bergmans D, Stobberingh EE, ten Velde G, Linssen CF, Verbon A. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid is not predictive for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1265-70.
55. Richards D. Oral hygiene regimes for mechanically ventilated patients that use chlorhexidine reduce ventilator-associated pneumonia. *Evid Based Dent* 2013; 14: 91-2.

56. Matthaïou DK, Michalopoulos A, Rafailidis PI, et al. Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant gram-negative bacteria: a matched case-control study. *Crit Care Med* 2008; 36: 807-11.
57. Burgess DS. Curbing Resistance Development: Maximizing the Utility of Available Agents. *J Manag Care Pharm* 2009; 15 (Suppl): S5-S9.
58. İnanc Balkan İ, Mete B, Öztürk R. Primer Kan Dolaşımı İnfeksiyonu ve Ventilatorle İlişkili Pnömoni Olgu Tanımlarında Güncellemeler. *Yoğun Bakım Dergisi* 2013; 11: 45-55.
59. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs. 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588-9.
60. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1073-81.
61. Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ, et al. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
62. Michael Jan Shaw. Ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2005; 11: 236-41.
63. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 519-27.
64. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. VAP Outcomes Scientific Advisory Group Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2115-21.
65. Wikler MA et al. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 15th Information Supplement, Document M100-A15. 2005. CLSI, Wayne, Pa.
66. Taşova Y. Gram negatif enterik bakteri enfeksiyonlarının yönetimi. *ANKEM Derg* 2011; 25 (Ek 2): 34-44.
67. Sydnor ER, Perl TM. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 141-73.

68. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 975-7.
69. Biesen van W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and Beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1314-9.
70. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 appeared in the February 2013 issues of *Critical Care Medicine* and *Intensive Care Medicine*.
71. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J of Infect Cont* 2012; 40: 396-407.
72. Margaret A. Dudeck MPH, Lindsey M, et al. Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J of Infect Cont* 2013; 41: 1148-66.
73. Apostolopoulou E, Bakakos P, Katostaras T, Gregorakos L. Incidence and Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia in 4 Multidisciplinary Intensive Care Units in Athens, Greece. *Respir Care* 2003; 7: 681-8.
74. Rouzé A, Cottureau A, Nseir S. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk for ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2014; October 2014; 20: 525–531
75. Al-Dorzi HM, El-Saed A, Rishu AH, Balkhy HH, Memish ZA, Arabi YM. The results of a 6-year epidemiologic surveillance for ventilator-associated pneumonia at a tertiary care intensive care unit in Saudi Arabia. *Am J of Infect Cont* 2012; 40: 794-9.
76. Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, et al. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J of Crit Care* 2006; 21: 56-65.
77. Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, Singh A, Malik S, Khanna A. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med* 2011; 15: 96-101.

78. Blot S, Koulehti D, Dimopoulos G, et al. and the EU-VAP Study Investigators. Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients. *Crit Care Med* 2014; 42: 601-9.
79. Bonten MJM, Kollef MH, Hall JB. Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia: From Epidemiology to Patient Management. *Health Care Epidemiol* 2004; 38: 890-898.
80. Coppadoro A, Bittner E, Berra L. Novel preventive strategies for ventilator-associated pneumonia. *Critical Care* 2012; 16: 210
81. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Shankar A, Subhash B, Parija C. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: incidence and risk factors. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3: 771-7.
82. Golia S, Sangeetha KT, Vasudha CLJ. Microbial profile of early and late onset ventilator associated pneumonia in the intensive care unit of a tertiary care hospital in bangalore. *India Clin Diagn Res* 2013; 7: 2462-6.
83. Bassetti M, Taramasso L, Roberto D, Pelosi P. Management of ventilator-associated pneumonia: epidemiology, diagnosis and antimicrobial therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10:585-96.
84. Werarak P, Waiwarawut J, Tharavichitkul P, et al. *Acinetobacter baumannii* nosocomial pneumonia in tertiary care hospitals in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2012; 95 (Suppl 2): S23-33.
85. Giard M, Lepape A, Allaouchiche B, et al. Early- and late-onset ventilator-associated pneumonia acquired in the intensive care unit: comparison of risk factors. *Dergi adı* 2008; 23: 27-33.
86. Martin-Loeches I, Deja M, Koulehti D, et al. and EU-VAP Study Investigators. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med* 2013; 39: 672-81.
87. Gacouin A, Barbarot N, Camus C, et al. Late-onset ventilator-associated pneumonia in nontrauma intensive care unit patients. *Anesth Analg* 2009; 109: 1584-90.
88. Grguricha PE, Hudcovab J, Leib Y, Sarwarb A, Donald E. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Current Opinion in Infectious Disease* 2013; 26: 140-50.

89. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27: 355-62.
90. Bekaert M, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1133e9.
91. Lopez-Ferraz C, Ramírez P, Gordona M et al. Impact of microbial ecology on accuracy of surveillance cultures to predict multidrug resistant microorganisms causing ventilator-associated pneumonia. *J Infect* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2014.05.011>.
92. Joung MK, Kwon KT, Kang CI, et al. Impact of inappropriate antimicrobial therapy on outcome in patients with hospital-acquired pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. *J Infect* 2010; 61: 212-8.
93. Enne VI, Personne Y, Grgic L, Gant VZ, Zumla A. Aetiology of hospital-acquired pneumonia and trends in antimicrobial resistance. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2014; 20: 252-8.
94. Reechaipichitkul W, Phondongnok S, Bourpoern J, Chaimanee P. Causative agents and resistance among hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia patients at Srinagarind Hospital, Northeastern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2013; 44: 490-502.
95. Chakraborty KRB, Saha R, Majumder U. Ventilator associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: Incidence, etiology, risk factors, role of multidrug resistant pathogens. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4: 218-25.
96. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 81-87
97. Chawla R. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *Am J of Infect Cont* 2008; 36: S93-S8.
98. Leblebicioğlu H, et al. the Turkish Branch of INICC 1. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Journal of Hospital Infection* 2007; 65: 251-57.

99. Şenol G, Böncü M, Çırak AK, Özkanet S, Bir Göğüs Hastalıkları Hastanesinin Medikal Yoğun Bakımında Hastane Kökenli Pnömoniler: İnsidans, risk faktörleri ve etkenlerin antibiyotik dirençleri. *Solunum* 2006; 8: 143-150.
100. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 Jan; 34(1):1-14.
101. Dizbay M, Tunccan OG, Sezer BE, Hizel K. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 741-6.
102. Erdem I, Ozgultekin A, Inan AS, Dincer E, Turan G, Ceran N, Ozturk Engin D, Senbayrak Akcay S, Akgun N, Goktas P. Incidence, etiology, and antibiotic resistance patterns of gram-negative microorganisms isolated from patients with ventilator-associated pneumonia in a medical-surgical intensive care unit of a teaching hospital in Istanbul, Turkey (2004-2006). *Jpn J Infect Dis* 2008; 61: 339-42.
103. Nhu TKN, Lan NP, Campbell JJ et al. The emergence of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* as the major cause of ventilator associated pneumonia in intensive care patients at an infectious disease hospital in southern Vietnam. *J Med Microbiol* 2014 Oct; 63 (10):1386-94.
104. Chung DR, Song JH, Kim SH, et al. Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1409-504.
105. Dizbay M, Altuncekic A, Sezer BE, Ozdemir K, Arman D. Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia. *International J of Antimicrob Agents* 2008; 32: 29-32.
106. Gopalakrishnan R, Sureshkumar D. Changing trends in antimicrobial susceptibility and hospital acquired infections over an 8 year period in a tertiary care hospital in relation to introduction of an infection control programme. *J Assoc Physicians India* 2010; 58 (Suppl): 25-31.

107. Krishnamurthy V, Vijaykumar GS, Sudeepa KM, et al. Phenotypic and Genotypic Methods for Detection of Extended Spectrum  $\beta$  Lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Ventilator Associated Pneumonia. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 1975-8.
108. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Rasitha D, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: role of multi-drug resistant pathogens. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4: 218-25.
109. Bouza E, Giannella M, Bunsow E, et al. Journal of Hospital Infection. Ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk factors and outcome in a large general hospital. *J of Hospital Infect* 2012; 80: 150-5.
110. Dirican N, Öz AT, Pullukçu H, Aydemir Ş, Bacakoğlu F. Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesinde Florokinolon Kullanımının Hastane Kökenli MRSA Enfeksiyonu Gelişimine ve Prognoza Etkisi. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48: 28-39.
111. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl 2): 114-32.
112. Bouza E, Burillo A. Advances in the prevention and management of ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2009; 22: 345-51.
113. Fowler RA, Flavin KE, Barr J, Weinacker AB, Parsonnet J, Gould MK. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003; 123: 835-44.
114. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD003344.



115. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falag ME. Effect of aminoglycoside and b-lactam combination therapy versus b-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: A meta-analysis of randomized, controlled Trials. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 149-58.
116. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009; 35: 9-29.
117. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 35: 1888-95.
118. Michalopoulos A, Falagas ME. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 779-88.
119. Dhariwal AK, Tullu MS. Colistin: Re-emergence of the 'forgotten' antimicrobial agent. *J Postgrad Med* 2013; 59: 208-15.
120. Batirel A, Balkan II, Karabay O, Agalar C et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1311-22.
121. Dizbay M, Tozlu DK, Cirak MY, Isik Y, Ozdemir K, Arman D. In vitro synergistic activity of tigecycline and colistin against XDR-*Acinetobacter baumannii*. *J Antibiot* 2010; 63: 51-3.
122. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1789-97.
123. Taşbakan MS, Korkmaz Ekren P, Pullukçu H, et al. Comparison of teicoplanin and linezolid therapies in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia acquired from respiratory intensive care unit. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44: 357-66.
124. Recommendations for Treatment of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia: Review of Recent International Guidelines. Thomas M. File, Jr. *Clin Infect Dis* 2010; 51(S1):S42-S7.

125. Agbaht K, Diaz E, Muñoz E, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: A study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007, 35:2064-2070.
126. Modi P, Javadekar T, Javadekar B. Developmeny of bacteremia in ventilator associated pneumonia patients at a tertiary care hospital, Gujarat-A prospective study. *National Journal of Medical Research* 2011, Vol 1 Issue 2.
127. Aydogdu M, Gursel G. Predictive factors for septic shock in patients with ventilator-associated pneumonia. *South Med J* 2008; 101: 1222-6.
128. Cano EL, Haque NZ, Welch VL, et al. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database. *Clinical Therapeutics* 2012, Volume 34, Number 1.
129. Domínguez AA, Arango MV, Torres A. Treatment failure in patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 104-14.
130. Chan JD, Graves JA, Dellit TH. Antimicrobial treatment and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Med* 2010; 25: 343-8.
131. Wang LW, Zou L, Li HX, et al. Preliminary analysis on the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2014 Apr; 36(2):185-8.
132. Taşbakan M, Pullukçu M, Korkmaz Ekren P, Öz AT, Midilli M, Aydemir Ş, Gürgün A, Kaçmaz Başoğlu Ö, Bacakoğlu F. Panrezistan *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Acinetobacter Baumannii* ile gelişen ventilatör ilişkili pnömonilerde kolistin kullanımı. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43: 61-70.
133. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Infect* 2005; 11: 115-21.
134. Siempos I, Athanassa I, Falagas Z, Matthew E. Frequency and predictors of ventilator-associated pneumonia recurrence: A meta-analyses. *Shock* 2008; 5; 487-95.

135. Shorr AF, Jackson WL. Transfusion practice and nosocomial infection: assessing the evidence. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 468-72.
136. Horvath KA, Acker MA, Chang H, Bagiella E et al. Blood Transfusion and Infection After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 2194-201.
137. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, et al. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30: 2249-54.
138. Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Goh EY, Li J, Tambyah PA. Risk factors for infection/colonization caused by resistant Gram negative bacilli in critically ill patients(an observational study of 1633 critically ill patients. *Prev Med* 2013; 57 (Suppl): S70-S3.
139. Aybar Türkoğlu M, Topeli Iskit A. Ventilator-associated pneumonia caused by high risk microorganisms: a matched case-control study. *Tuberk Toraks* 2008; 56: 139-49.
140. Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Balaban N, Çolpan A. Ventilatörle İlişkili Pnömoni Olgularının Değerlendirilmesi. *Hastane enfeksiyonları dergisi* 2005; Cilt: 9 Sayı: 212-217.
141. Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, et al. and for the Canadian Critical Care Trials Group. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care* 2008; 23: 18-26.
142. Kulkarni AP, Agarwal V. Extubation failure in intensive care unit: Predictors and management. *Indian J of Crit Care Med* 2008; 12: 1-9.
143. Al-Faris L, Al-Fares AR, Malek KA, Omran A, Al-Humood S. Blood Transfusion Practice in Critically Ill Patients: A Single Institutional Experience. *Med Princ Pract* 2012; 21: 560-65.
144. Kellert L, Schrader F, Ringleb P, Steiner T, Bösel J. The impact of low hemoglobin levels and transfusion on critical care patients with severe ischemic stroke. *Stroke: RelevAnt Impact of HemoGlobin, Hematocrit and Transfusion (STRAIGHT) - an observational study. J of Crit Care* 2014; 29: 236-40.
145. Cornet AD, Zwart E, Kingma SD, Groeneveld AB. Pulmonary effects of red blood cell transfusion in critically ill, non-bleeding patients. *Transfus Med* 2010; 20: 221-6.

146. Altintas ND, Aydin K, Türkoğlu MA, Abbasoğlu O, Topeli A. Effect of enteral versus parenteral nutrition on outcome of medical patients requiring mechanical ventilation. *Nutr Clin Pract* 2011; 26: 322-9.
147. Elke G, Kuhnt E, Ragaller M, Schädler D, Frerichs I, Brunkhorst FM, Löffler M, Reinhart K, Weiler N. Enteral nutrition is associated with improved outcome in patients with severe sepsis. A secondary analysis of the VISEP trial. *Med Klin Intensiv Med* 2013; 108: 223-33.
148. Parker C, Kutsiogiannis J, Muscedere J, et al. Outcomes from ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas*: results from 28 intensive care units. *J of Crit Care* 2008; 23: 18-26.
149. Abbo A, Carmeli Y, Navon-Venezia S, Siegman-Igra Y, Schwaber MJ. Impact of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* on clinical outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 793-800.
150. Uysal EF, Kaçmaz Başoğlu Ö, Arda B, Aydemir Ş, Bacakoğlu F. Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Gram-Negatif Ventilatör İlişkili Pnömoniler. *Yoğun Bakım Dergisi* 2006; 6: 160-8.
151. Yılmaz G, Yılmaz G, Çaylan R, Ulusoy H ve ark. Yoğun bakım ünitesinde izlenen ventilatörle ilişkili pnömonilerin değerlendirilmesi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2004;4: 131-7.
152. ChenYY, Chou YC, Chou P. Impact of nosocomial infection on cost of illness and length of stay in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 281-7.
153. Croce MA, Tolley EA, Claridge JA, Fabian TC. Transfusions result in pulmonary morbidity and death after a moderate degree of injury. *J Trauma* 2005; 59(1): 19-23; discussion 23-4.
154. Chaari A, Mnif B, Bahloul M, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e1225-8.
155. Wilkman E, Kaukonen KM, Pettilä V, Kuitunen A, Varpula M. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 431-42.
156. Boeck L, Eggimann P, Smyrniotis N, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide and procalcitonin improve survival prediction in VAP. *Eur Respir J* 2011; 37: 595-603.