T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ALINAN ENDOTRAKEAL ASPİRAT KÜLTÜRLERİNİN EPİDEMİYOLOJİK TAKİBİ VE VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Sümeyye KÖŞGER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ALINAN ENDOTRAKEAL ASPİRAT KÜLTÜRLERİNİN EPİDEMİYOLOJİK TAKİBİ VE VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Sümeyye KÖŞGER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ercan YENİLMEZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana olan destek ve katkılarını her an hissettiren; eğitim ve öğrenimime çok değerli katkıları olan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Eğitim ve İdari sorumlusu ve aynı zamanda tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ercan YENİLMEZ'e, teşekkür ederim.

Beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum eğitim ve öğrenimime değerli bilgileri ile katkı sağlayan Doç. Dr. Aziz Ahmad HAMİDİ'ye ve Doç. Dr. Semiha ÇELİK EKİNCİ'ye teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, iyi bir hekim olarak yetişmemde katkı sağlayan hocalarıma, uzman ve asistan doktorlara, birlikte çalıştığımız hemşirelere ve yardımcı sağlık personeline çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimime ilk adım attığım, mesleğimi sevmem ve iyi bir hekim olarak yetişmemde önemli katkıları olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nin kıymetli hocalarına, uzman ve asistan doktorlarına, birlikte görev yaptığımız hemşirelere, yardımcı sağlık personeline en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimde yardım ve desteklerini esirgemeyen Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Eğitim sorumlusu Prof. Dr. Arzu YILDIRIM AR ve tüm anestezi yoğun bakım ünitesi ekibine teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan desteğini ve sevgisini hiçbir zaman benden esirgemeyen değerli eşim Muhammed Bahadır KÖŞGER'e, neşe kaynağım canım kızım Fatma Rana'ya, hayatımın her anında benden desteklerini esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşlerime sevgi, saygı ve teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 SAĞLIK HİZMETİ İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR (SHİE) 3
2.1.1 SHİE Alt Tipleri 4
2.1.2 Yoğun Bakım Ünitelerinde SHİE 5
2.1 VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ (VİP) 6
2.2.1 VİP Tanımı 6
2.2.2 VİP Epidemiyolojik Veriler 6
2.2.3 VİP Patofizyolojisi 7
2.2.4 VİP Etiyoloji 9
2.2.5 VİP Risk Faktörleri 11
2.2.6 VİP Tanısı 13
2.2.7 Sürveyans Tanımları 16
2.2.8 VİP Tedavisi 18
2.2.9 ETA Sürveyans Kültürlerinin Klinik ve Mikrobiyolojik Değeri 19
2.2.10 VİP Mortalite 20
2.2.11 VİP Maliyet 21
2.2.12 VİP Önleyici Yaklaşımlar 22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 26
3.1 ETİK KURUL ONAYI 26
3.2 ÇALIŞMANIN TASARIMI VE PLANI 26
3.3 VERİLERİN ANALİZİ 28
4. BULGULAR 30

5. TARTIŞMA 61
6. SONUÇLAR 70
7. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI 72
8. ÇIKAR ÇATIŞMASI 73
9. KAYNAKLAR 74
10. ÖZGEÇMİŞ 86
11. EKLER 88
EK-1: Tez Konusu Onay Formu 88
EK-2: Koşuyolu Yüksek İhtisas EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu 91

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II Skoru

ATS: Amerikan Toraks Derneği

BAL: Bronkoalveoler Lavaj

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CDC: Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri

ÇİD: Çok ilaca Dirençli

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ESCMID: Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Derneği

ETA: Endotrakeal Aspirat

FiO_2: Fraksiyone Oksijen

GA: Güven Aralığı

GİS: Gastrointestinel Sistem

GKS: Glasgow Koma Skalası

HSGM: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

IDSA: Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği

Multiplex PCR: Çoklu Hedefli Polimeraz Zincir Reaksiyonu

MV: Mekanik Ventilatör

NPD: Negatif Prediktif Değer

PaO_2: Parsiyel Oksijen Basıncı

PPD: Pozitif Prediktif Değer

SHİE: Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon

SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi Skoru

SVO: Serebrovasküler Olay

T.C.: Türkiye Cumhuriyeti

TTD: Türk Toraks Derneği

VİO: Ventilatör İlişkili Olay

VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Direnç Tanımları 10
Tablo 2. Çok İlaca Dirençli (ÇİD) Patojenler için Risk Faktörleri 11
Tablo 3. Türk Toraks Derneği'ne Göre VİP Tanı Kriterleri 14
Tablo 4. Ventilatör İlişkili Olay tanı kriterleri 17
Tablo 5. VİP Önlem Paketleri -Temel Uygulamalar 23
Tablo 6. VİP Önlem Paketleri -Özel Uygulamalar 24
Tablo 7. VİP Önlem Paketleri -Yapılması Önerilmeyen Uygulamalar 25
Tablo 8. Hastaların Demografik ve Temel Klinik Özellikleri 31
Tablo 9. Takip süresince alınan tüm ETA kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı 33
Tablo 10. VİP etkeni olarak saptanan mikroorganizmaların dağılımı 34
Tablo 11. En sık saptanan VİP etkenlerinin antimikrobiyal direnç oranları 36
Tablo 12. ETA takip günlerine göre kültür pozitiflik oranı 37
Tablo 13. ETA takip günlerine göre kümülatif VİP gelişim oranı 38
Tablo 14. Yoğun bakım yatışı sırasında pnömonisi olan ve pnömonisi olmayan hastalarda ETA kültür pozitifliği oranlarının karşılaştırılması 40
Tablo 15. VİP gelişen ve VİP gelişmeyen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması 41
Tablo 16. VİP gelişen hastalarda yatış anı ve VİP tanısı anındaki SOFA skorlarının karşılaştırılması (n=47) 45
Tablo 17. VİP gelişen ve VİP gelişmeyen hastaların mortalite ve toplam yoğun bakım kalış süresinin karşılaştırılması 45
Tablo 18. Çalışma popülasyonunun genel özeti 47
Tablo 19. Tüm kohortta VİP ataklarının pre-VİP ETA kültürleri ile etken uyumuna göre dağılımı 48
Tablo 20. Primer kohortta VİP ataklarının pre-VİP ETA kültürleri ile etken uyumuna göre dağılımı 48
Tablo 21. Primer kohortta pre-VİP dönemde en az bir kez ETA üremesi varlığına göre hastaların VİP gelişim dağılımı 48

Tablo 22. Primer kohortta pre-VİP ETA sürveyans kültürlerinin VİP Etkenini Öngörmedeki Tanısal Performans Göstergeleri 49
Tablo 23. Primer kohortta etken saptanan VİP ataklarından elde edilen izolatların dağılımı 50
Tablo 24. VİP ataklarında izole edilen etkenlerin tanısal performans analizi 50
Tablo 25. Primer kohortta VİP gelişimine etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi 52
Tablo 26. Primer kohortta ilk VİP gelişimine kadar geçen süre için Cox regresyon analizi 54
Tablo 27. Tüm hastaların ETA izlem günlerine göre üreme ve kültür verileri 58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. VİP gelişim yolları 9
Şekil 2. Takip süresince alınan tüm ETA kültürlerinin üreme durumu ve klinik sınıflamaya göre dağılımı 32
Şekil 3. Tüm ETA kültürleri ile VİP kültürlerinde en sık saptanan mikroorganizmaların karşılaştırılması 35
Şekil 4. ETA takip günlerine göre kültür pozitiflik oranı 37
Şekil 5. ETA takip günlerine göre kümülatif VİP gelişim oranı 39
Şekil 6. VİP gelişen ve VİP gelişmeyen hastaların 28 günlük Kaplan–Meier sağkalım eğrileri 46
Şekil 7. Primer kohortta Cox regresyon analizinin forest plot gösterimi 55
Şekil 8. Yoğun bakım yatış nedenine göre VİP gelişiminin ikili karşılaştırmalarına ait odds oranlarının forest plot gösterimi 56
Şekil 9. Kolonizasyon varlığına göre VİP gelişmeme olasılığının Kaplan–Meier analizi 57

ÖZET

Yoğun Bakım Ünitesinde Alınan Endotrakeal Aspirat Kültürlerinin Epidemiyolojik Takibi ve Ventilatör İlişkili Pnömoni Gelişimi ile İlişkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, endotrakeal aspirat (ETA) kültür sonuçlarını klinik ve laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirerek, yoğun bakım süresi boyunca kolonizasyon dinamiklerini ve bu kolonizasyonun ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) gelişimini öngörme kabiliyetini araştırmaktır.

Yöntem: Bu prospektif gözlemsel çalışmaya, Haziran–Aralık 2025 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Kliniğinde izlenen, 18 yaş ve üzeri, en az 48 saat mekanik ventilasyon desteği alan hastalar dahil edildi. Hastalardan entübasyon sırasında ve izlem süresince alınan ETA örnekleri değerlendirildi. Örneklerde üreyen mikroorganizmalar rutin mikrobiyolojik yöntemlerle tanımlandı ve antimikrobiyal duyarlılık testleri yapıldı. VİP tanısı, IDSA rehberinde tanımlanan ölçütler esas alınarak konuldu.

Bulgular: Çalışmamızda toplamda 109 hastadan alınan 456 ETA kültürü değerlendirildi. Bu kültürlerden 201'inde (%44,1) üreme saptandı. İzolatların %88'i Gram negatif bakterilerden oluşuyordu ve en sık saptanan etken *Klebsiella pneumoniae* (%31,6) olarak bulundu. Hastaların 47'sinde (%43,1) VİP gelişti. VİP etkenleri arasında en sık *Acinetobacter baumannii* (%29,2) ve *Klebsiella pneumoniae* (%22,9) saptandı. Pre-VİP dönemde alınan ETA kültürlerinde izole edilen etkenin, VİP tanı anında alınan kültürdeki etken ile %60,5 oranında uyumlu olduğu görüldü. ETA kültür pozitifliği entübasyon gününde %23,9 iken izleyen günlerde artarak ileri takipte %60'a ulaştı. VİP gelişen hastalarda yoğun bakım yatış süresi anlamlı olarak daha uzundu (p=0,001). VİP'e atfedilen ek yatış süresi 15,59 gün olarak hesaplandı. Mortalite açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,136). VİP gelişimi açısından yapılan lojistik regresyon analizinde yoğun bakım yatış süresi bağımsız risk faktörü olarak bulundu (OR 1,099; %95 GA 1,038–1,164; p=0,001).

Bunun yanında, intrakraniyal cerrahi nedeniyle yatan hastalara kıyasla diğer cerrahi hastalarında VİP gelişme riskinin anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. (OR: 0,098; %95 GA: 0,018–0,529; p=0,007). Yapılan Cox regresyon analizi sonucunda acil serviste entübasyon bağımsız risk faktörü olarak saptandı (HR: 4,83; %95 GA: 2,08–11,20; p<0,001).

Sonuç: Çalışmamız ETA sürveyans kültürlerinin VİP gelişimi açısından etken mikroorganizmayı öngörmede belirli bir katkı sunduğunu göstermektedir. Ancak, yoğun bakım hastalarında kolonizasyon oldukça sık olduğundan ETA kültürleri tek başına tanısal bir araç olarak değerlendirilmemeli; elde edilen veriler, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile birlikte yorumlandığında en yüksek klinik yararı sağlayacağı unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım ünitesi, endotrakeal aspirat, sürveyans kültürü, ventilatör ilişkili pnömoni, kolonizasyon

ABSTRACT

Epidemiological Follow-up of Endotracheal Aspirate Cultures in the Intensive Care Unit and Their Association with the Development of Ventilator-Associated Pneumonia

Objective: This study aimed to evaluate endotracheal aspirate (ETA) culture results together with clinical and laboratory data to investigate colonization dynamics during the intensive care unit stay and the ability of such colonization to predict the development of ventilator-associated pneumonia (VAP).

Methods: This prospective observational study included patients aged ≥ 18 years who were followed up in the Anesthesiology Intensive Care Unit of Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital between June and December 2025 and received mechanical ventilation support for at least 48 h. ETA samples obtained at the time of intubation and throughout the follow-up period were evaluated. Microorganisms isolated from the samples were identified using routine microbiological methods, and antimicrobial susceptibility testing was conducted. VAP diagnosis was established based on the criteria defined in the IDSA guidelines.

Results: In our study, a total of 456 ETA cultures obtained from 109 patients were evaluated. Growth was detected in 201 of the cultures (44.1%). Of the isolated microorganisms, 88% were Gram-negative bacteria, and the most frequently identified pathogen was *Klebsiella pneumoniae* (31.6%). VAP developed in 47 patients (43.1%). Among the VAP pathogens, *Acinetobacter baumannii* (29.2%) and *Klebsiella pneumoniae* (22.9%) were the most frequently identified. In ETA cultures obtained during the pre-VAP period, the isolated microorganism was concordant with the pathogen identified in the culture obtained at the time of VAP diagnosis in 60.5% of the cases. The ETA culture positivity was 23.9% on the day of intubation and increased on subsequent days, reaching 60% in the later follow-up period. The length of intensive care unit stay was significantly longer in patients who developed VAP (p=0.001). The attributable excess length of stay due to VAP was 15.59 days. No significant difference was observed between the groups in terms of mortality (p=0.136). In the logistic

regression analysis performed for VAP development, the ICU length of stay was identified as an independent risk factor (OR 1.099; 95% CI 1.038–1.164; p=0.001). In addition, compared with patients admitted for intracranial surgery, those hospitalized for other surgical reasons had a significantly lower risk of VAP development (OR: 0.098; 95% CI: 0.018–0.529; p=0.007). In the Cox regression analysis, intubation in the emergency department was identified as an independent risk factor (HR: 4.83; 95% CI: 2.08–11.20; p <0.001).

Conclusion: Our study demonstrates that ETA surveillance cultures contribute to predicting the causative microorganism in the development of VAP. However, because colonization is highly common among intensive care unit patients, ETA cultures should not be considered a diagnostic tool on their own; these findings provide the greatest clinical benefit when interpreted together with clinical, laboratory, and radiological findings.

Keywords: Intensive care unit, endotracheal aspirate, surveillance culture, ventilator-associated pneumonia, colonization

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), en az 48 saat süreyle invaziv mekanik ventilasyona maruz kalan hastalarda gelişen pulmoner parankimin enfeksiyonu olarak tanımlanır (1). VİP, kan dolaşım enfeksiyonlarından sonra en sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyondur ve tüm hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında mortalitesi en yüksek olanıdır (2). Çok sayıda çalışma, VİP'te uygun antimikrobiyal tedavinin erken dönemde başlanmasının daha düşük mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir(3,4). Buna karşılık, uygunsuz antibiyotik seçimi veya uygun tedavinin gecikmesi mortaliteyi artırmaktadır. Bu nedenle, VİP gelişen hastaların hızlı biçimde tanınması ve başlangıç ampirik antibiyotik tedavisinin dikkatle seçilmesi, bu yaşamı tehdit eden enfeksiyonun yönetiminde kritik öneme sahiptir (3).

VİP şüphesinin doğrulanması ve antibiyotik tedavisinin etken mikroorganizmanın duyarlılık profiline düzenlenebilmesi için mikroorganizmaların tanımlanması gerekir. Bu nedenle, antibiyotik tedavisi öncesinde hava yolu salgılarından kültür alınması önerilir (2,5). Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA), şüpheli VİP olgularında tanı amacıyla invaziv yöntemler yerine endotrakeal aspirat (ETA) gibi non invaziv örneklerden yapılan kültürleri önermektedir. Antibiyotik tedavisi ise hastanın klinik durumu, dirençli etkenler açısından risk faktörleri ve yerel direnç paternleri göz önünde bulundurularak ampirik olarak geniş spektrumlu başlanmalı ardından kültür sonuçları ve klinik yanıt doğrultusunda daha dar spektrumlu tedaviye de-eskalasyon uygulanması önerilmektedir (5).

Sağlıklı bireylerde solunum yolu; anatomik bariyerler, öksürük refleksi, mukosiliyer klirens gibi mekanizmalarla çevresel mikroorganizmaların kolonizasyonuna ve invazyonuna karşı korunur. Ancak bu bariyer ve mekanizmaların bozulması durumunda, alt solunum yollarında potansiyel patojen mikroorganizmalar yerleşebilir. Bu durum trakeal ya da trakeobronşiyal kolonizasyon olarak tanımlanmaktadır (6). Üst solunum yolu kolonizasyonu, VİP gelişimi için önemli bir yatkınlık faktörü olarak kabul edilmektedir (4). Literatürde, trakeal kolonizasyona yol açan mikroorganizma ile aynı etkenin daha sonra VİP etkeni olarak saptanabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (7,8). Son yıllarda yapılan çalışmalar, alt solunum

yolu sürveyans kültürlerinin başlangıç antibiyotik tedavisine mikrobiyolojik açıdan yol gösterebileceğini ve uygun antibiyotik kullanımını artırabileceğini düşündürmektedir (6). YBÜ'de entübe olarak takip edilen hastalardan alınan rutin endotrakeal aspirat kültürleri, invaziv hastalık riski yüksek olan hastalarda öngörücü olabilir ve VİP gelişmesi durumunda bu kültürlerde tanımlanan baskın patojenlere dayalı olarak uygun ampirik tedavinin seçimine rehberlik edebilir (9). Solunum örneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, sürveyans kültürlerinin yalnızca bir VİP ve bir trakeobronşit atağını öngörebildiği bildirilmiştir (10). Ancak, başka bir çalışmada trakeal gözetim kültürleri 110 hastane kaynaklı pnömoni atağından 67'sinde patojeni öngörmüştür (11). Ülkemizde 92 hasta üzerinde yapılan Gürsel ve arkadaşlarının seri ETA sürveyans kültürleri çalışmasında, başlangıç ETA kültürünün duyarlılığı %12 ve seri ETA kültürünün duyarlılığı %44 olarak bulunmuştur. Seri kültürlerin etkeni öngörmede başlangıç kültürüne göre daha yararlı olabileceği vurgulanmıştır (12).

Biz de bu amaçla hastanemiz yoğun bakım kliniğinde 48 saat ve üzerinde entübe olarak takip edilen hastaların entübasyon anında ve sonrasında alınan ETA kültür sonuçlarını hastaların kliniği ve laboratuvar parametreleriyle birlikte prospektif olarak takip edilmesini planladık. Yoğun bakım biriminde, ilerleyen yatış günlerinde üreyen etkenlerin epidemiyolojik dağılım değişimini ve bu üremelerin VİP gelişimini öngörmedeki klinik değerini araştırmak amaçlanmıştır.

.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 SAĞLIK HİZMETİ İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR (SHİE)

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar (SHİE), bir hastada sağlık kurumuna başvuru esnasında olmayan veya inkübasyon döneminde olmayan ve hastaneye kabulünden 48 saat sonra ortaya çıkan enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır. Cerrahi alan enfeksiyonları için ise prosedür kategorisine göre değişmekle birlikte 30-90 gün içinde ortaya çıkan enfeksiyonlar SHİE olarak değerlendirilmektedir. Bunlar dışında taburculuktan sonra bulgu veren enfeksiyonlar ve sağlık çalışanlarında meslekleriyle ilgili gelişen enfeksiyonlar da bu tanımın içinde yer alır (13).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, gelişmiş ülkelerde hastaların %7'si ve gelişmekte olan ülkelerde %15'i hastanede kaldıkları süre içerisinde en az bir tür SHİE ile karşılaşmaktadır (14). Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) verilerine göre ABD'de herhangi bir günde yaklaşık her 31 hastadan birinde en az bir sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon saptanmaktadır, bu da yüksek bir hasta yükünü göstermektedir (15). Ege Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan bir nokta prevalans çalışmasında SHİE prevalansı yoğun bakım servislerinde %24,1 iken diğer servislerde %5,5 saptanmıştır (16).

Ortalama olarak, etkilenen her 10 hastadan biri SHİE'den ölmektedir (17). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Teşkilatı (OECD) modellemesine göre 2050 yılında SHİE nedeniyle yılda yaklaşık 3,5 milyon ölüm olabileceği öngörülmektedir (18).

SHİE hastalarda morbidite ve mortaliteyi ciddi artırması ve hastanede kalış süresini uzatmasına bağlı olarak sağlık hizmeti sunan kurumlar için ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır. ABD'de 2012 yılında yapılan bir meta-analize göre, beş majör sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonun (santral kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, cerrahi alan enfeksiyonu, ventilatörle ilişkili pnömoni, *Clostridioides difficile* enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu) toplam yıllık maliyeti yaklaşık 9,8 milyar dolardır. Cerrahi alan enfeksiyonları toplam maliyetin en büyük kısmını (%33,7) oluşturmakta bunu %31,6 ile VİP izlemektedir (19).

2.1.1 SHİE Alt Tipleri

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi; SHİE başlığı altında 14 farklı tanı sıralamaktadır.

1) Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

2) Üriner Sistem Enfeksiyonları

3) Cerrahi Alan Enfeksiyonları

4) Ventilatör İlişkili Olay (VİO)

5) Pnömoni

6) Santral sinir sistemi enfeksiyonu

7) Kemik ve eklem enfeksiyonu

8) Gastrointestinal sistem enfeksiyonu

9) Kulak, burun, göz, ağız ve boğaz enfeksiyonu

10) Kardiyovasküler sistem enfeksiyonu

11) Pnömoni dışında diğer alt solunum yolu enfeksiyonu

12) Deri-yumuşak doku enfeksiyonu

13) Üreme sistemi enfeksiyonu

14) Sistemik enfeksiyon

En sık görülen SHİE türleri kan dolaşımı enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları ve pnömonidir. Yoğun bakım ortamında pnömoni sıklıkla mekanik ventilasyonla ilişkilidir ve ventilatör ilişkili pnömoni, mortalite yükünün en önemli bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (14). Türkiye'de 24 hastaneyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların en sık tipi kan dolaşımı enfeksiyonları (%35) olup, bunu pnömoni (%23–24), cerrahi alan enfeksiyonları (%17–22) ve üriner sistem enfeksiyonları (%14–16) izlemektedir (20). ABD'de 10 eyalette 183 hastanede yürütülen çok merkezli bir nokta prevalans çalışmasında, hastanede yatan hastaların yaklaşık

%4'ünde en az bir sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon saptanmış; pnömoni %21,8 oranıyla en sık enfeksiyon tiplerinden biri olarak bildirilmiştir (21).

2.1.2 Yoğun Bakım Ünitelerinde SHİE

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonların en yüksek oranda görüldüğü hastane servisleridir. Yoğun bakım hastaları; invaziv girişimler, invaziv cihaz kullanımı, bağışıklık baskılanması, komorbidite ve ileri yaş gibi nedenlerle diğer hastane servislerine göre çok daha yüksek SHİE riski altındadır (22). DSÖ'ye göre, yoğun bakım ünitelerinde bu oran %30'a kadar çıkabilmektedir (14). Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin (ECDC) raporuna göre, 2021 yılında Avrupa Birliği ülkelerinde yoğun bakım ünitesinde kalan hastaların yaklaşık %15,6'sında en az bir SHİE gelişmiştir. Bunlar arasında da %10 ile en sık görülen pnömoni olmuş, bunu kan dolaşımı enfeksiyonu (%8) ve üriner sistem enfeksiyonları (%4) izlemiştir (23).

Uzamış hastane yatışı, geniş ve uzun süreli antibiyotik kullanımı nedeniyle yoğun bakım ünitelerindeki enfeksiyon etkenleri sıklıkla dirençli patojenler olmaktadır. Dirençli mikroorganizmalarla enfekte hastalarda mortalite, duyarlı suşlara göre 2–3 kat daha yüksektir (18). 2017 yılında 88 ülkede 1150 merkezde gerçekleştirilen yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyonların yaygınlığının araştırıldığı nokta prevalans çalışmasında, hastaların %54 ünde şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon saptandı, bu enfeksiyonların da %60'ı solunum yolu enfeksiyonuydu. Çok düzeyli bir analizde, yoğun bakım ünitesinde edinilen enfeksiyon, toplum kaynaklı enfeksiyona kıyasla bağımsız olarak daha yüksek ölüm riski ile ilişkilendirildi (24).

Türkiye'den 2014-2023 yıllarını inceleyen bir meta analizde invaziv cihaz ilişkili SHİE oranı tüm hastane popülasyonunda yaklaşık %1,88, YBÜ'de %4,19 olarak bildirilmiştir. Ventilatör ilişkili pnömoni hızı 6,49/1000 ventilatör günü olarak hesaplanmış, bu da VİP'in YBÜ enfeksiyon yükü içinde en yüksek orana sahip cihaz ilişkili enfeksiyon olduğunu ortaya koymuştur (25).

Ülkemizde 2007 yılından itibaren Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) oluşturulmuştur. SHİE sürveyans verileri günlük olarak toplanıp kaydedilmekte, üniversite hastaneleri ve Sağlık Bakanlığı'na bağlı bütün hastaneler bu

sistemi kullanarak veri girişlerini yapmaktadır (26). Ulusal SHİE sürveyans verileri, Türkiye'de yoğun bakım ünitelerinde cihaz ilişkili enfeksiyon hızlarını raporlamaktadır. En son yayınlanan 2023 tarihli raporda yoğun bakımda SHİE yükü en yüksek olarak ventilatör ilişkili pnömonide (3–6 / 1000 ventilatör günü) görülmekte olup, bunu santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları (1,6–2,5/1000 kateter günü) ve kateter ilişkili üriner enfeksiyonlar (0,9–1,4/1000 kateter günü) izlemektedir (27).

2.2 VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ (VİP)

2.2.1 VİP Tanımı

Hastanede gelişen pnömoni (HGP); genellikle hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ve hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni ile, hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanır (28).

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), hastaneye yatış anında veya entübasyon sırasında pnömonisi olmayan bir hastada, invaziv mekanik ventilasyondan 48 saat sonra gelişen hastane kökenli pnömonidir (1). Ventilatör ilişkili pnömoni, mekanik ventilasyon alan hastada pulmoner parankime bakteriyel invazyonla oluşur (29).

2.2.2 VİP Epidemiyolojik Veriler

Türkiye'de yoğun bakım SHİE yükü, en yüksek olarak ventilatör ilişkili pnömonide görülmektedir. Türkiye ulusal sürveyans verilerine göre yoğun bakım ünitelerinde VİP hızları çoğunlukla 3–6/1000 ventilatör günü aralığında seyretmekte olup, ventilatör ilişkili olay hızları da benzer şekilde 3–5/1000 ventilatör günü düzeyindedir. Bu durum, mekanik ventilasyonun ülkemizde yoğun bakım enfeksiyon yükünün başlıca belirleyicilerinden biri olduğunu göstermektedir (27).

Yoğun bakım ünitelerinde pnömoni ve özellikle ventilatör ilişkili pnömoni, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon yükünün temel bileşenlerinden biridir; insidans yaklaşık 8–9/1000 ventilatör günü olup, COVID-19 döneminde %45'e kadar çıkabilmiştir. VİP vakalarının yaklaşık yarısının önlenebilir olduğu ve enfeksiyonun yalnızca akut mortalite değil, uzun dönem sağlık yükü ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir (22)

2.2.3 VİP Patofizyolojisi

Sağlıklı bireylerde solunum yolu, anatomik bariyerler (glottis ve larinks), öksürük refleksi, mukosiliyer klirens gibi mekanizmalarla çevresel mikropların kolonizasyonundan ve istilasından kendini korur. Ancak yoğun bakım koşullarında sedasyon ve paralizi kullanımı, öksürük ve yutma reflekslerini zayıflatarak sekresyonların birikimine yol açar (30). Ayrıca orotrakeal tüp vasıtası ile bu doğal konak savunmasının bariyerleri bypass edildiğinden, üst solunum yollarında yer alan potansiyel olarak patojenik mikroorganizmalar steril olan alt solunum yollarına kolayca geçebilir(31). Bu duruma trakeal veya trakeobronşiyal kolonizasyon denir (6). VİP'in en sık gelişme mekanizması, üst solunum yolunun kolonizasyonu sonrasında bu bakterilerin mikroaspirasyon ile alt solunum yollarına inerek akciğer parankimine invaze olmasıdır(32). Kolonizasyon genellikle şu sırayla ilerler: orofarenks, endotrakeal tüp çevresi, trakea ve bronş ağacı. Transkolonizasyon, ventilasyon süresi arttıkça daha belirgin hale gelir. VİP gelişen hastalarda pnömoni etkeninin çoğunlukla daha önce orofarenks veya trakeada kolonize olduğu ve genotipik olarak aynı suşun alt solunum yoluna ilerlediği gösterilmiştir (33).

Sağlıklı kişilerde orofarenks florası çoğunlukla Gram pozitif koklar ve anaeroplardan oluşur; ancak yoğun bakıma yatışla birlikte ilk 48 saat içinde bu flora hızla değişebilir (34). Garrouste-Orgeas ve arkadaşları tarafından yapılan genomik DNA analizine dayalı prospektif çalışma, pnömoni etkeni olan suşların büyük oranda enfeksiyon öncesinde orofarenkste ve gastrointestinal sistemde kolonize olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, üst solunum yolu florasındaki değişimin ve bu sekresyonların alt solunum yollarına mikroaspirasyonunun, VİP patogenezindeki temel mekanizma olduğunu kanıtlamaktadır (35). Üst solunum yolu kolonizasyonu, VİP gelişimi için önemli bir yatkınlık faktörü olarak kabul edilir (4).

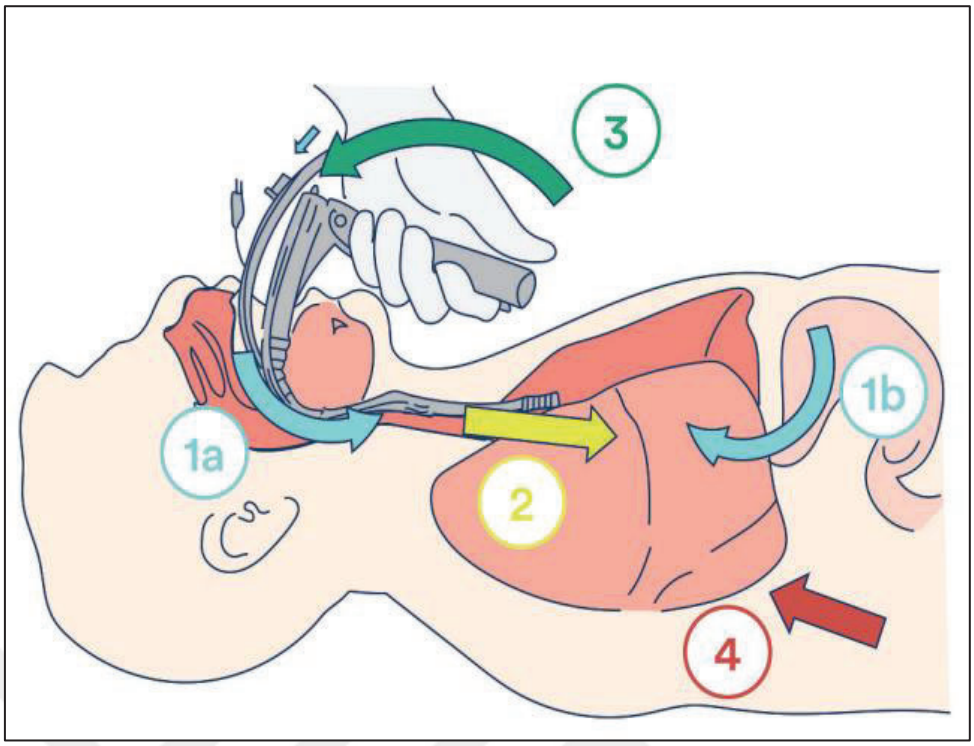
Entübe hastalarda bakteriyel biyofilm oluşumu da patofizyolojide önemli bir yer tutar. Endotrakeal tüpün iç yüzeyi ve lümeni, entübasyondan saatler gibi kısa bir süre sonra bakteriler tarafından kolonize edilerek biyofilm tabakasının gelişmesine zemin hazırlar. 2012 yılında yapılan bir araştırmada, entübe hastaların tüp yüzeylerinde %95 oranında biyofilm oluştuğu saptanmıştır. Bu biyofilmin, içinde üreyen mikroorganizmalar için rezervuar görevi gördüğü ve alt solunum yollarının

sürekli kontaminasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca biyofilm gelişimi, VİP'de nüks ve tedavi yanıtının bozulması için patojenik bir mekanizma olarak işlev görmektedir (36).

Yoğun bakım hastalarında uygulanan stres ülseri profilaksisi mide pH'sını yükselterek mide sterilitesini bozmakta ve Gram-negatif bakterilerle kolonizasyona zemin hazırlamaktadır. Gastroözofageal reflü ile bu bakteriler orofarinkse kadar gelebilir, aspirasyon ile de alt solunum yollarına taşınarak VİP gelişmesinde rol alabilirler (37).

VİP gelişiminde son yıllarda öne sürülen bir diğer mekanizma ise pulmoner disbiyozistir. Modern teknikler akciğerin steril olmadığını ve dinamik bir mikrobiyoma sahip olduğunu göstermiştir. Antibiyotik kullanımı ve ventilasyon süreci, koruyucu florayı yok ederek tek bir patojenin baskın hale gelmesine ve invazif enfeksiyon başlatmasına neden olur (38).

Sonuç olarak VİP'in patofizyolojisi; entübasyonun mekanik etkileri (mikroaspirasyon, bariyerlerin aşılması), yoğun bakım tedavilerinin fizyolojik etkileri (sedasyon, pozisyon, cihazlar) ve mikroorganizma kaynaklı faktörlerin (biyofilm, kolonizasyon) birleşimi ile ortaya çıkan çok yönlü bir süreçtir. Şekil 1'de VİP gelişim yolları şematize edilmiştir.



Şekil 1. VİP gelişim yolları- Ulsamer ve ark.'dan uyarlanmıştır (38).

VİP gelişiminin klasik yolları (1) salgıların aspirasyonu (a) orofarenksten veya (b) mideden reflü ile. (2) Endotrakeal tüp veya Trakeostomi tüpü biyofilm oluşumu nedeniyle devamlılık yoluyla. (3) Ventilasyon cihazlarının kontaminasyonu nedeniyle doğrudan yapay hava yolu yoluyla. (4) Hematojen yol, sistemik dolaşım yoluyla diğer bölgelerden.

2.2.4 VİP Etiyoloji

Etiyolojide yer alan mikroorganizmalar altta yatan hastalık, risk faktörleri ve antimikrobiyal kullanım öyküsü ile değişebilmektedir. Önceki rehberlerde kullanılan "erken/geç pnömoni" tanımları artık kullanılmamaktadır. Bunun nedeni, erken dönemde pnömoni gelişen hastalarda da diğer risk faktörlerine bağlı olarak dirençli patojenlerin görülebiliyor olmasıdır (28). Direnç tanımları Tablo 1'de verilmiştir (39). 2017 Avrupa rehberi ve 2016 IDSA rehberinde belirtilen risk faktörleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Direnç Tanımları (39)

Tanım	Açıklama
Çok ilaca dirençli (ÇİD); Multidrug-resistant (MDR)	• Üç veya daha çok antibiyotik grubunda en az birer ilaca direnç vardır (örneğin aminoglikozitler, florokinolonlar, sefalosporinler, vs). • Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), antibiyotik duyarlılık profili ne olursa olsun ÇİD kabul edilir.
Aşırı Dirençli; XDR ("extensively", "extremely drug resistant")	• Bir iki grup dışında hemen hemen tüm gruplarda en az bir ilaca direnç vardır.
Tam-dirençli (pan-rezistan)	• Tüm antibiyotiklere dirençlidir.

VİP vakalarında izole edilen mikroorganizmalar, genellikle hastane florasında bulunan ve fırsatçı özellikte patojenlerdir. Gram negatif basiller, VİP etiyolojisinde başı çekmektedir. Bunlar arasında özellikle *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii,* birçok yoğun bakım ünitesinde VİP'in en sık sebeplerindendir (30). *Staphylococcus aureus* ise VİP'te en sık karşılaşılan başlıca Gram pozitif bakteridir (1).

VİP'e neden olan mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç oranlarında küresel bir artış söz konusudur. Yoğun bakım ünitelerinde 88 ülkenin dahil edildiği 2017 tarihli bir nokta prevalans çalışmasında, respiratuvar enfeksiyon etkenlerinin %39'unun Gram negatif basiller olduğu ve solunum yolu örneklerinde karbapenem dirençli *A. baumannii* ve karbapenem dirençli *K. pneumoniae* gibi etkenlerin kayda değer sıklıkta görüldüğü belirtilmiştir (24).

Ülkemizde 2025 yılında yayınlanan SHİE sürveyans raporuna göre karbapenem direnci *A.baumannii'de* %93, *K. pneumoniae'da* ise %72'i olarak saptanmıştır (40).

Tablo 2. Çok İlaca Dirençli (ÇİD) Patojenler için Risk Faktörleri (2,5)

Kategori	Risk faktörleri
ÇİD VİP için risk faktörleri	• Önceki 90 gün içinde intravenöz antibiyotik kullanımı • VİP sırasında septik şok • VİP başlamadan önce ARDS varlığı • VİP gelişmeden önce ≥5 gün hastanede yatış • VİP başlangıcından önce akut renal replasman tedavisi • Önceki ÇİD kolonizasyonu • Yerel epidemiyoloji: Çoklu ilaç direnci oranı >%25
MRSA VİP/HGP için risk faktörü	• Önceki 90 gün içinde IV antibiyotik kullanımı • Yerel MRSA oranı> %20 veya bilinmiyor • MRSA kolonizasyonu
ÇİD Gram-negatif basillerin (örneğin *P. aeruginosa)* neden olduğu VİP için spesifik risk faktörleri	• Birinci basamak tedavi ajanlarına karşı yerel direnç oranları> %10 veya bilinmiyor • Çoklu ilaca dirençli (ÇİD) *Pseudomonas* veya diğer ÇİD Gram negatif basillerle kolonizasyon

VİP:Ventilatörle ilişkili pnömoni, MRSA: Metisiline dirençli *S. Aureus,* ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, ÇİD: Çok ilaca dirençli**,** HGP: Hastanede gelişen pnömoni

2.2.5 VİP Risk Faktörleri

VİP gelişme riskini artıran faktörler hem hastaya ait özelliklerden hem de uygulanan tedavi ve bakım işlemlerinden kaynaklanabilir. Risk faktörlerinin bilinmesi, yüksek riskli hastaların belirlenip önleyici tedbirlerin uygulanması açısından önemlidir. Aşağıda 'hasta ile ilgili risk faktörleri' ve 'bakım ve tedavi ile ilgili risk faktörleri' listelenmiştir (28,41).

Hasta ile İlgili Risk Faktörleri;

- İleri yaş (>60 yaş)
- Erkek cinsiyet
- Ağır akut veya kronik hastalık
- APACHE II skoru >20
- Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)
- Kronik akciğer hastalığı
- Kronik böbrek yetmezliği
- Malignite varlığı
- İmmunsupresyon
- Yanık, travma, cerrahi sonrası
- Yakın zamanda hastane yatış öyküsü
- Uzamış yoğun bakım yatışı
- Yetersiz beslenme, malnütrisyon
- Charlson komorbidite indeksi ≥ 3
- Bilinç bozukluğu, koma

Bakım ve Tedavi ile İlgili Risk Faktörleri;

- Mekanik ventilasyon
- Supin pozisyon
- Mide pH'sını artıran ajanlar ilişkili risk (H_2 reseptör blokerleri, antiasitler, proton pompa inhibitörleri)
- Önceden (özellikle geniş spektrumlu) antibiyotik kullanım öyküsü
- Uzamış antibiyotik kullanımı
- Reentübasyon
- Uzamış entübasyon
- Ventilatör devrelerinin sık değiştirilmesi
- Paralizi
- Kas gevşetici, kortikosteroid uygulanması
- Santral venöz kateter sayısı
- İntrakraniyal basınç monitörizasyonu yapılması
- Yoğun bakım dışına transport
- Endotrakeal tüp kaf basıncının <20cmH_2O
- Kontamine yardımcı ekipman

2.2.6 VİP Tanısı

Ventilatörle ilişkili pnömoni için altın standart tanı yöntemi akciğer dokusunda histopatolojik olarak pnömoninin gösterilmesidir. Ancak klinik ortamda uygulanabilir değildir. VİP yönetimindeki en büyük sorun klinik pratikte uygulanacak hastalığın özgül bir "altın standart" tanı yönteminin bulunmamasıdır. Tanı temel olarak hastanın klinik bulguları, akciğer grafisi değerlendirilmesi ve mikrobiyolojik etken değerlendirmesi basamaklarını içerir (28).

2005 ATS/IDSA rehberinde önerilen, yeni gelişen radyoloji ve klinik bulgulara dayanan tanı yaklaşımı, 2016 tarihli güncellemede de sürdürülmüş ve temel tanımda herhangi bir değişiklik yapılmamıştır (5,42). Buna göre; entübasyondan 48 saat sonra gelişen, akciğer grafisinde yeni ya da ilerleyici infiltrasyon saptanan hastada aşağıdakilerden iki veya daha fazlası varsa VİP tanısı konulmaktadır:

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

Tek bir klinik kriterin kullanılması duyarlılığı artırmakla birlikte özgüllüğü azaltmakta ve gereksiz antibiyotik kullanımına yol açabilmektedir; buna karşılık tüm kriterlerin birlikte aranması ise duyarlılığı düşürerek gerçek pnömoni olgularının atlanmasına neden olabilmektedir (5,42).

Türk Toraks Derneği (TTD) ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı için; klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesini önermektedir. Tanı kriterleri Tablo 3'te özetlenmiştir (28).

Tablo 3. Türk Toraks Derneği'ne Göre VİP Tanı Kriterleri

Kriter	Bulgular
Radyolojik	Yeni/progresif infiltrat
Ateş	>38°C veya <36°C
Sekresyon	Artış ve pürülans
Oskültasyon	Ral, bronşial ses, ronküs
Oksijenasyon	PaO_2 düşüşü / oksijenizasyon bozulması
Ventilatör Değişiklikleri	Solunum sayısı ↑, tidal hacim ↓, FiO_2 ihtiyacı ↑
Laboratuvar	Lökositoz (>12×10⁹/L) veya lökopeni (<4×10⁹/L)
Mikrobiyoloji	Alt solunum yolu örneğinde etken

PaO_2: Parsiyel oksijen, FiO2: Fraksiyone oksijen

VİP'in teşhisi için temel radyolojik tetkik akciğer grafisidir. Yatak başı grafiler kolay ulaşılabilirliği ve düşük maliyeti nedeniyle en fazla tercih edilen yöntemdir. Fakat yoğun bakım hastalarında sıklıkla görülen atelektazi, pulmoner ödem ve ARDS gibi durumların yeni infiltrasyonlarla karışabilmesi nedeniyle özgünlüğü ve duyarlılığı oldukça sınırlıdır (28,43). Yapılan bir çalışmada akciğer grafisinde herhangi bir infiltratın duyarlılığı %88,9 ve özgüllüğü %26,1 ve ETA'nın duyarlılığı %75,7 ve özgüllüğü %67,9 olarak saptanmıştır (44).

Akciğer grafilerinin tanıda yeterli olmadığı durumlarda düşük doz toraks bilgisayarlı tomografi kullanılması önerilmektedir (45). Bilgisayarlı tomografi (BT), akciğer parankimindeki infiltrasyonları ve olası komplikasyonları (apse, efüzyon vb.) göstermede yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak hastaların YBÜ dışına taşınmasındaki riskler ve radyasyon maruziyeti temel dezavantajlarıdır (44).

Akciğer ultrasonografisi son zamanlarda pnömonik infiltrasyonların görüntülenmesinde kullanılan umut vadeden bir yöntemdir. Yatak başında radyasyonsuz bir şekilde uygulanabilmesi önemli bir avantajdır. Ancak başarısı uygulayan kişinin deneyimi ve teknik becerisinden etkilenmektedir (46,47). VİP'in erken aşamada teşhisini araştıran prospektif bir çalışmada, akciğer ultrasonografisinin

özellikle subplevral konsolidasyon ve dinamik hava bronkogramı saptanmasında akciğer grafisine göre daha yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir (48).

VİP şüphesi olan hastalardaki klinik bulguların ve akciğer grafisi bulgularının spesifik olmaması, VİP tanısında kültür bazlı mikrobiyolojik tetkiklerin önemini artırmaktadır. Etkeni tanımlamak ve antibiyotik tedavisini duyarlılık profiline uyarlamak için solunum yolu örneklemesi rutin olarak tüm hastalarda tedavi öncesi yapılmalıdır (2,28). Örnekleme, invaziv yöntem olarak fiberoptik bronkoskopi eşliğinde bronkoalveolar lavaj (BAL) ile ya da non-invaziv yöntemler arasında yer alan endotrakeal aspirat (ETA) ve mini-BAL ile yapılabilir. Alınan örneklerde etken mikroorganizmalar kantitatif veya semikantitatif yöntemlerle değerlendirilebilir. Tanısal eşik değerler BAL için $\geq 10^4$ cfu/mL, ETA için ise $\geq 10^5$ cfu/mL olarak kabul edilmektedir (28). Distal solunum yolu örneklemesinde invaziv olmayan yöntemlerin kullanımı halen tartışmalıdır. Kanada'da 28 yoğun bakım ünitesinde 740 VİP hastasının değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada VİP şüphesinde kültür için BAL veya ETA yöntemi kullanılan hastalar arasında 28 günlük mortalite, hastane ve yoğun bakım yatış süreleri açısından anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (49). IDSA 2016 kılavuzu da komplikasyon riskinin daha düşük olması, deneyimli personel ihtiyacının daha az olması ve daha hızlı sonuç vermesi nedeniyle invaziv olmayan yöntemlerle elde edilen örneklerden yarı kantitatif veya kantitatif kültür ile değerlendirme önermektedir (5). Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (ESCMID**)** rehberi de tanıda invaziv işlemler yerine ETA gibi non invaziv yöntemlerin yeterli olduğunu belirtmektedir (2).

Çoklu hedefli polimeraz zincir reaksiyonu (multiplex PCR) testleri son yıllarda mikrobiyolojik tanıda umut vadeden bir yöntemdir. Multiplex PCR, tek bir testte birden fazla mikroorganizmayı ve antibiyotik direnç genlerini hızlı bir şekilde tanımlayabilir. BAL sıvısı veya trakeal aspirat PCR için kullanılabilir (50). Thakur ve arkadaşlarının 2024 yılında yayımladığı ve 23 çalışmayı içeren meta analizde, VİP tanısında multiplex PCR testinin %92 duyarlılık ve %86 özgüllük ile en yüksek tanısal doğruluğa sahip yöntem olduğu gösterilmiştir. Bu yöntemi kültür temelli teknikler izlemiştir. Ayrıca Gram boyama, kültür ve multiplex PCR yöntemlerinin birlikte kullanılması, her bir yöntemin tek başına kullanımına kıyasla daha yüksek duyarlılık sağlamıştır (51). Ancak yüksek maliyeti ve canlı olmayan mikroorganizmalara ait

genetik kalıntıları ya da klinik olarak anlamlı olmayan direnç genlerini de saptayabilmesi, bu yöntemin başlıca dezavantajlarıdır. Bu durum aşırı tanıya ve gereksiz tedaviye yol açabilir (45).

2.2.7 Sürveyans Tanımları

CDC 2013 yılında geleneksel VİP tanımından vazgeçerek Ventilatörle İlişkili Olaylar (VİO) sınıflandırmasına geçmiştir. Bu değişikliğin arkasındaki temel neden, radyolojik görüntülerin yorumlanmasındaki öznelliği ortadan kaldırmak ve sürveyans verilerini objektif verilerle otomatize hale getirmektir (52).

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi 2017 yılı güncellemesinde CDC tarafından oluşturulan sürveyans sistemine benzer şekilde Ventilatör İlişkili Olay (VİO başlığı altında; "Ventilatör İlişkili Durum (VİD)", "Enfeksiyona Bağlı Ventilatör İlişkili Komplikasyon (EVİK)", "Olası VİP (OVİP)" gibi klinik kategoriler oluşturulmuştur (13). VİO algoritması yalnızca sürveyans verilerinde kullanılmak üzere geliştirilmiş olup klinik kullanım amacı taşımamaktadır. Bu algoritma, sadece 18 yaş ve üzeri erişkin hastaların izlendiği yoğun bakım ünitelerinde kullanılabilmekte; pediatrik hasta grubunda ise kullanımı önerilmemektedir. Sağlık bakanlığı güncel rehberine göre VİO tanı kriterleri tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Ventilatör İlişkili Olay tanı kriterleri

Bazal stabilite / iyileşme dönemi (ön koşul) Ventilatörde en az 2 takvim günü boyunca günlük minimum PEEP veya FiO_2 değerlerinde stabil veya azalan seyir olmalıdır. Bazal dönem, günlük minimum PEEP/FiO_2 artışının başladığı günün hemen öncesindeki 2 takvim günü olarak tanımlanır. • Günlük minimum değer: ≥1 saat korunmuş ve o gün içindeki en düşük PEEP/FiO_2 değeridir. • 0–5 cmH_2O PEEP değerleri eşdeğer kabul edilir.	
Tanı	Tanı Kriterleri
Ventilatör ile İlişkili Durum (VİD)	Bazal stabilite/iyileşme döneminden sonra en az biri: • Günlük minimum FiO_2'de ≥0.20 (20 puan) artış ve bu artışın ≥2 takvim günü sürmesi. veya • Günlük minimum PEEP'te ≥3 cmH_2O artış ve bu artışın ≥2 takvim günü sürmesi.
Enfeksiyona Bağlı Ventilatör ile İlişkili Komplikasyon (EVİK)	VİD kriterleri karşılanmalı VE oksijenasyon kötüleşmesinin başladığı günü içeren VİO pencere döneminde (kötüleşmenin öncesi+sonrası 2 takvim günü) aşağıdaki iki koşul birlikte olmalı: 1) Ateş >38°C veya <36°C VEYA Lökosit ≥12.000/mm^3 veya ≤4.000/mm^3 2) Yeni antimikrobiyal başlanması ve en az 4 gün devam etmesi.
Olası Ventilatör ile İlişkili Pnömoni (OVİP)	VİD + EVİK kriterleri karşılanmalı ve aşağıdakilerden en az biri: 1) ETA/BAL/akciğer dokusu/korunmuş fırça örneğinde eşik değeri karşılayan kantitatif/semi-kantitatif pozitif kültür 2) Pürülan solunum sekresyonu var VE balgam/ETA/BAL/akciğer dokusu/korunmuş fırça örneğinde eşik altı üreme 3) Aşağıdaki testlerden en az biri pozitif: • Plevral sıvıda mikroorganizma (uygun örnekleme koşullarıyla) • Akciğer histopatolojisi • *Legionella spp.* tanı testi • Solunum örneklerinde viral tanı testi (influenza, RSV, adenovirüs, parainfluenza, rinovirüs, koronavirüs).

PEEP: Pozitif ekspirasyon sonu basıncı, FiO2: Fraksiyone oksijen, ETA: Endtrakeal aspirat, BAL: Bronkoalveolar lavaj

2.2.8 VİP Tedavisi

Son yıllarda küresel olarak artan antimikrobiyal direnç, birçok yaygın hastane kaynaklı enfeksiyonun ÇİD organizmalar tarafından meydana gelmesi nedeniyle sorunu önemli ölçüde kötüleştirmiştir (18). VİP tedavisinde de karşılaşılan en önemli sorun artan antibiyotik direnç oranları karşısında bir yandan etkin tedaviyi sağlamak bir yandan da gereksiz geniş kapsamlı antibiyotiklerden kaçınmaktır. Bu nedenle, VİP tedavisi iki aşamalı bir süreç olmalıdır. İlk aşama alt solunum yolu örneği ve kan kültürleri alındıktan sonra hastanın ve tedavi gördüğü ünitenin epidemiyolojik özellikleri gözetilerek ampirik tedavinin seçilmesidir. Tedavinin geciktirilmesi veya etken patojene yönelik tedavi verilememesi durumunda mortalite artar (28). İkinci aşama ise saptanan etkene yönelik olarak tedavinin daraltılması (de-eskalasyon) ve gereksiz geniş spektrumdan kaçınılmasıdır (28,45).

Tedaviye yönelik olarak 2016 IDSA/ATS rehberi, 2017 Avrupa rehberi ve 2017 Türk Toraks Derneği (TTD) uzlaşı raporu birlikte değerlendirildi. Ampirik rejim seçimi her üç kılavuzda da, "tek bir standart" yerine, ünitenin yerel antibiyogramı/direnç durumu, hastanın ÇİD patojen riski ve hastalığın şiddeti (özellikle septik şok/yüksek mortalite riski) dikkate alınarak bireyselleştirilmesi önerilir. Düşük ÇİD riski ve stabil hastada uygun antipsödomonal tek ajanla monoterapi yeterli görülürken, şok veya belirgin ÇİD riski olan hastalarda antipsödomonal etkili iki antibiyotik önerilmektedir. Ayrıca, ünite verilerine göre solunum yolu izolatlarında MRSA oranı %25'in üzerinde ise tedaviye MRSA kapsamasının eklenmesi önerilmektedir. TTD, *Acinetobacter baumannii* direncinin yüksek olduğu durumlarda ve karbapenemlere dirençli gram negatif bakteri sıklığının yüksek olduğu hastanelerde kolistin içeren kombinasyonları önermektedir. Tedavi süresi açısından, klinik yanıt alınan ve komplike olmayan olgularda kısa süreli tedavi (yaklaşık 7 gün) yaklaşımı öne çıkmaktadır. Yanıtın yetersiz olduğu, komplikasyon geliştiği durumlarda sürenin uzatılması düşünülebilir. TTD, MRSA etkeninde 14 gün ve nonfermentatif Gram negatif bakteriler (*Pseudomonas, Acinetobacter, Stenotrophomonas*) veya komplike durumlarda tedavi süresinin uzatılabileceğini belirtmektedir (2,5,28). Yakın zamanda yayınlanan REGARD-VAP çalışması, VİP tedavisinde antibiyotik süresini değerlendiren, çok merkezli randomize bir çalışmadır. Etkenden bağımsız olarak VİP tedavisinde ateş düştükten sonra 48 saat, ortalama altı

günlük tedavinin ortalama 14 gün süren uzun tedaviler kadar etkin olduğunu ortaya koymuştur (53).

2.2.9 ETA Sürveyans Kültürlerinin Klinik ve Mikrobiyolojik Değeri

Düzenli ETA sürveyans kültürlerinin VİP yönetimindeki rolü, yaklaşık otuz yıllık bir araştırma geçmişine sahiptir. Bu süreç, temelde "kolonizasyonun pnömoniyi öngörebileceği" hipotezinden yola çıkarak ampirik tedaviyi optimize etmeyi amaçlamaktadır**.** Günümüzde VİP tanısında kesin kabul edilen bir altın standart test bulunmadığından, tedavi kararı çoğu zaman klinik bulgular, biyokimyasal parametreler ve radyolojik değerlendirmelerin birlikte yorumlanmasına dayanmaktadır. Ancak VİP gelişen hastalarda uygunsuz veya gecikmiş antibiyotik tedavisinin mortaliteyi belirgin biçimde artırdığı bilinmektedir (%64,5'e karşı %29,2) (3). Bu nedenle, ampirik tedavinin erken dönemde en olası etkene göre şekillendirilmesi klinik açıdan büyük önem taşımaktadır.

Yapılan çalışmalarda yalnızca klinik risk faktörlerine dayalı öngörülerin özellikle çok ilaca dirençli (ÇİD) etkenleri öngörmede her zaman yeterli olmadığı gösterilmiştir. İspanya'da 2021 yılında yapılan bir araştırmada, nazokomiyal pnömonide ÇİD etken riskini öngörmek üzere 2017 ECDC rehberinde tanımlanan risk faktörlerinin tanısal performansı değerlendirilmiştir. 'Yüksek ÇİD oranına sahip ortamda tedavi' ve 'önceki antibiyotik kullanımı' gibi risk faktörleri sık görülüp duyarlılığı yüksek olsa da özgüllük ve pozitif öngörü değerleri düşük bulunmuştur. Buna karşılık önceki solunum örneklerinde ÇİD etken izolasyonu nadir olmakla birlikte görüldüğünde ÇİD etken varlığını güçlü biçimde işaret etmiştir. Bu çalışma, ÇİD etkenlerle enfeksiyon riskini sadece klinik risk faktörleriyle güvenle tahmin edilemeyeceğini göstermektedir; bu nedenle yerel epidemiyoloji ve önceki kültür/kolonizasyon verileri kritik öneme sahiptir (54).

Son yıllarda yapılan çalışmalar alt solunum yolu sürveyans kültürlerinin, başlangıç antibiyotik tedavisinin seçiminde mikrobiyolojik rehberlik sağlayabileceğini ve uygun antibiyotik kullanım oranını artırabileceğini savunmaktadır (6). Yoğun bakım ünitelerinde kritik hastalardan düzenli olarak alınan ETA kültürleri, özellikle invaziv enfeksiyon gelişme riski yüksek hastalarda, ileride ortaya çıkabilecek VİP etkenlerinin öngörülmesine katkı sağlayabilir. Bu sayede, VİP gelişmesi durumunda

önceki sürveyans kültürlerinde saptanan baskın patojenler dikkate alınarak daha hedefe yönelik ve uygun bir ampirik tedavi seçimi yapılabilir (9)**.**

2.2.10 VİP'te Mortalite

Mortalite açısından bakıldığında, VİP hastalarında ölüm oranları altta yatan hasta popülasyonunun özelliklerine göre geniş bir aralıkta bildirilmektedir. Enfeksiyonun şiddeti ve eşlik eden hastalıkların varlığı, mortalite oranını etkileyebilecek iki temel faktördür. Bunlara bağlı olarak mortalite oranı literatürde %13 ile %50 arasında değişmektedir (51). VİP mortalitesine ilişkin literatürde bildirilen oranların geniş bir aralıkta değişmesi, Steen ve arkadaşları tarafından yöntemsel farklılıklar ve zaman bağımlı yanlılıklarla açıklanmıştır. Bu nedenle araştırmacılar, VİP'e atfedilebilir mortaliteyi zaman bağımlı yanlılıkları kademeli olarak düzelten yöntemlerle yeniden değerlendirmiştir. 2013–2017 yılları arasında mekanik ventilasyon uygulanan 2.720 hastayı içeren bu analizde, VİP'in tamamen önlenmesi halinde 60 güne kadar yoğun bakım mortalitesinde yaklaşık %3–4 oranında göreli bir azalma sağlanabileceği hesaplanmıştır. Bu bulgular, VİP'e atfedilebilir mortalitenin sınırlı düzeyde olabileceğini düşündürmektedir (55).

Türkiye'de 24 hastaneyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda 30 günlük mortalite %23 olarak bildirilmiş ve bu oran 2015'ten 2018'e %22'den %25'e yükselmiştir. En yüksek mortalite pnömoni hastalarında saptanmış (%32) olup, pnömonide genel fatalite oranı %60'a ulaşmıştır (20). Türkiye'de 2005 yılında yapılan prospektif vaka kontrol tasarımlı bir çalışmada, VİP grubunda ölüm oranı %32 iken kontrol grubunda %19,7 olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (1).

Melsen ve arkadaşları, 24 çalışmadan 6284 hastayı içeren meta analizde ventilatörle ilişkili pnömoninin genel ölüm oranını %13 olarak raporlamıştır. Cerrahi hastalarda ve yatış sırasında orta düzeyde şiddet skoru (APACHE 20–29) olan hastalarda bu oran daha yüksek saptanmıştır. Yazarlar, bu etkinin önemli bir kısmını VİP'in yoğun bakım yatış süresini uzatmasına bağlı "ölüm riskine daha uzun süre maruz kalma" mekanizmasıyla açıklamaktadır (56). VİP gelişen hastalarda mortalite riskini etkileyen bazı faktörler bulunmaktadır. Septik şok, ARDS, malnütrisyon, plevral efüzyon veya bilateral multilober akciğer infiltrasyonu gibi pulmoner

komplikasyonlar, *A. baumanii, K. pneumoniae*, MRSA gibi dirençli patojenlerle enfeksiyon, kalp yetmezliği, diyabet, yüksek SOFA skoru, tanı anında PaO_2/FiO_2 oranının düşük olması, uygunsuz tedavi ve/veya uygun tedavinin gecikmeli başlatılması gibi faktörler bu hasta grubunda mortalite artışı ile ilişkili değerlendirilmiştir (3,57,58).

2.2.11 VİP Maliyet

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), yoğun bakım ünitesinde yalnızca klinik bir komplikasyon değil, aynı zamanda belirgin bir mortalite ve maliyet yükü oluşturan ciddi bir sağlık sorunudur. Türkiye'de yapılan prospektif vaka kontrol tasarımlı bir çalışmada, VİP gelişen hastalarda yoğun bakım yatış süresinin anlamlı şekilde uzadığı (15,7 ± 9,1 gün vs 4,9 ± 4,9 gün) ve VİP'e atfedilen ek yatış süresinin ortalama 10,8 gün olduğu gösterilmiştir. Ekonomik analizde ise VİP'e atfedilen ortalama ek maliyet hasta başına yaklaşık 5980 ABD doları olarak hesaplanmıştır. Özellikle antibiyotik, laboratuvar ve medikal malzeme kalemlerindeki artış dikkat çekicidir (59).

Erbay ve arkadaşları tarafından Pamukkale Üniversitesi'nde yapılan çalışmada; VİP'in hastane maliyetlerini yaklaşık 5 kat artırdığı ve mortaliteyi %70'in üzerine çıkardığı gösterilmiştir (60).

ABD'de yayımlanan bir meta-analizde, ventilatörle ilişkili pnömoninin vaka başına atfedilebilir maliyeti yaklaşık 40.000 dolar olarak tahmin edilmiştir. Aynı çalışmada VİP'in hastanede kalış süresini ortalama 13,1 gün (YBÜ'de 8,4 gün) uzattığı belirlenmiştir (19).

Kanada'da VİP gelişiminin sağlık sistemine etkisinin incelendiği bir çalışmada, VİP insidansının 1000 ventilatör günü başına 10,6 olduğu ve vaka başına yoğun bakım ünitesinde kalış süresini 4,3 gün artırdığı saptanmıştır. VİP'in sağlık sistemine yıllık maliyeti 46 milyon Kanada doları olarak hesaplanmıştır (61).

2.2.12 VİP Önleyici Yaklaşımlar

DSÖ'ye göre sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların önemli bir kısmı temel enfeksiyon önleme ve kontrol uygulamaları (su, sanitasyon ve hijyen hizmetleri) ile önlenebilir. Ulusal düzeyde uygulanan programlar sayesinde küresel ölçekte yılda 821.000'e kadar ölümün önlenebileceği öngörülmektedir(18). El hijyeni gibi basit stratejiler SHİE oranlarını %40–70 oranında azaltırken, antibiyotik yönetim programları direnç ve ekonomik yükü azaltmada etkilidir (17).

VİP'in önlenmesi, yoğun bakım ünitelerinde hasta bakım kalitesini artırmak, mortalite ve maliyeti düşürmek açısından kritik öneme sahiptir. Günümüzde kanıta dayalı birçok uygulamanın bir araya getirildiği "ventilatör bakım paketi" stratejileri ile VİP insidansında belirgin azalmalar sağlanabilmektedir (62). Martinez-Reviejo ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı 36 çalışmayı içeren meta analizde ventilatör bakım paketlerinin uygulanması VİP insidansını yaklaşık %58 oranında azaltmıştır. Ventilatör paketinin en sık kullanılan bileşenleri yatak başının yükseltilmesi ve ağız bakımı olmuştur. Bakım paketlerinin uygulanmasına eğitim faaliyetlerinin de eklenmesi mekanik ventilasyon ve hastanede kalış süresinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (63).

Bakım paketlerine ek olarak VİP'in önlenmesinde farmakolojik yaklaşımlar da araştırılmaktadır. Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü randomize çalışmada düşük doz hidrokortizon ve fludrokortizon kombinasyonu 28 gün içinde hastanede gelişen pnömoni sıklığında azaltma eğilimi göstermiş ancak primer analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (64). Akut beyin hasarı nedeniyle mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda yapılan PROPHY-VAP çalışmasında, entübasyondan sonraki ilk 12 saat içinde uygulanan tek doz IV seftriakson (2 gr), mekanik ventilasyonun 2–7. günleri arasında gelişen erken VİP riskini plaseboya kıyasla azaltmıştır. Çalışma entübe takip edilen beyin hasarı olan hastalarda tüm tedavi paketlerine ek olarak erken dönemde tek doz seftriakson uygulanmasını önermektedir (65). Ehrmann ve arkadaşlarının yürüttüğü, 850 hastanın dahil edildiği çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada 3 gün inhale amikasin tedavisinin 28 günlük takip süresi boyunca VİP gelişimini plaseboya kıyasla azalttığı gösterilmiştir (66).

SHEA/IDSA/APIC derneklerinin desteğiyle 2022 yılında VİP'te alınan önlemler yeniden değerlendirildi. Bu çalışmaya göre VİP gelişiminde etkin görülen ve görülmeyen uygulamalar belirlendi. Tablo 5, tablo 6 ve tablo 7 bu önerilerden hazırlanmıştır (67).

Tablo 5. VİP Önlem Paketleri -Temel Uygulamalar

Öneri (madde)	**Kanıt düzeyi**	**Ek not**
Entübasyondan ve re-entübasyondan kaçın: uygun hastada HFNO veya NIMV kullan	Yüksek	Entübasyon süresini kısaltma ve yeniden entübasyonu önleme hedeflenir.
Minimum sedasyon uygula	Orta	Benzodiazepinlerden kaçın, sedasyon-minimizasyon protokolü ve ventilatörden ayırma protokolü uygula.
Erken mobilizasyon/egzersiz ile fiziksel kondisyonu koru	Orta	MV süresi ve YBÜ kalışını azaltmaya yardımcı olabilir.
Baş 30–45° yükselt	Düşük	VİP oranını azaltabilir; pratik/ucuz ve riski düşük olduğu için "temel" sınıfında.
Ağız bakımı: günlük diş fırçalama (klorheksidinsiz)	Orta	Klorheksidin kullanılmadan günlük fırçalama önerilir.
Erken enteral beslenme (parenterale tercih)	Yüksek	Erken enteral beslenme; pnömoni riskini/YBÜ yatışını azaltabilir.
Ventilatör devresini rutinde değiştirme: sadece kirliyse/bozuksa (veya üretici talimatı)	Yüksek	Sabit aralıklarla değişim VİP'i azaltmaz; gereksiz maliyet/iş yükü doğurur.

Not: Temel Uygulamalar: Yararları olası risklerinden daha fazla olan yaklaşımlardır, MV süresini, yatış süresini, mortaliteyi, maliyeti azalttığı gösterilen yaklaşımlardır. VİP: ventilatör ilişkili pnömoni, HFNO: yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi, NIMV: non-invaziv mekanik ventilasyon, MV: mekanik ventilasyon, YBÜ: yoğun bakım ünitesi.

Tablo 6. VİP Önlem Paketleri -Özel Uygulamalar

Öneri (madde)	**Kanıt düzeyi**	**Kısa not**
Selektif oral/digestif dekontaminasyon (SOD/SDD)	Yüksek	Antibiyotik direncinin düşük olduğu ülke/YBÜ'lerde düşünülebilir; direnç ve *C. difficile* açısından aktif izlem önerilir.
Subglottik sekresyon drenajlı endotrakeal tüp	Orta	>48–72 saat MV beklenen hastalarda; amaç kaf üstü sekresyon birikimini azaltmak.
Erken trakeostomi düşünülebilir	Orta	Meta analizlerde VİP ve ventilatör günleri azalabilir; hasta tercihleri/klinik bağlamla karar verilir.
Aspirasyon riski yüksek veya gastrik intoleransı olanlarda postpilorik beslenme	Orta	Postpilorik beslenme aspirasyon/pnömoniyi azaltabilir; teknik gereksinim ve gecikme olabilir.

Not: Özel Uygulamalar: VİP hızını düşürebilirler ancak MV süresi, yatış süresi ve mortalite üzerine etkisi konusunda yeterli veri yoktur. VİP: ventilatör ilişkili pnömoni, MV: mekanik ventilasyon, YBÜ: yoğun bakım ünitesi.

Tablo 7. VİP Önlem Paketleri -Yapılması Önerilmeyen Uygulamalar

Uygulama	**Kanıt düzeyi**	**Kısa not**
Klorheksidinli ağız bakımı	Orta	VİP' e net fayda yok; bazı analizlerde olası zarar/mortalite sinyali → rutin önerilmez.
Probiyotik	Orta	Çalışmalarda faydası belirsiz; immünsüpresyon/Gİ risklerde komplikasyon bildirimi → rutin önerilmez.
Ultrathin polyurethane kaf	Orta	VİP/klinik sonuçlarda tutarlı fayda yok.
Tapered kaf	Orta	Klinik fayda gösterilemedi.
Endotrakeal tüp kaf basıncının otomatik kontrolü	Orta	Büyük çalışmalarda VİP/VİO üzerine fark yok.
Sık kaf basıncı ölçümü	Orta	Avantaj gösterilemedi; ölçüm sırasında basınç kaybı/kaçak riski olabilir.
Gümüş kaplı endotrakeal tüp	Orta	VİP oranı düşse bile klinik sonuçlarda net fayda yok.
Kinetik yatak / sürekli lateral rotasyon	Orta	VİP düşüşü olsa da klinik sonuçlara yansıma yok; çalışma kalitesi endişeleri.
Prone pozisyon (VİP önleme amacıyla)	Orta	ARDS'de mortalite için endikasyon olabilir; VİP önleme için rutin gerekçe değil.
Klorheksidinle banyo	Orta	VİP için randomize kontrollü çalışmalar ile doğrulanmadı (başka SHİE'ler için yararlı olabilir).
Stres ülseri profilaksisini VİP önleme amacıyla yapmak	Orta	VİP ve mortaliteyi azaltmaz (GİS kanama için ayrı endikasyon olabilir).
Rezidüel gastrik volüm takibi (rutin)	Orta	Regürjitasyon/kusma izlemi kadar; ek fayda göstermiyor.
Erken parenteral nütrisyon	Orta	Enfeksiyon ve mortaliteyi artırabilir
Kapalı Endotrakeal tüp aspirasyon sistemi	Orta	VİP sonuçlarındada fark yok, maliyet etkisi belirsiz.

Not: Yapılması Önerilmeyen Uygulamalar: VİP hızını düşürebilir, ancak birçok çalışma MV süresi, yatış süresi veya mortalite üzerine etkisi olmadığını göstermektedir. VİP: ventilatör ilişkili pnömoni; VİO: ventilatör ilişkili olay; ARDS: akut respiratuvar distres sendromu; SHİE: Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar; GİS: gastrointestinal sistem.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.06.2025 tarih ve 2025/11/157 karar numarası ile onay alındı.

3.2 ÇALIŞMANIN TASARIMI VE PLANI

Bu çalışma prospektif gözlemsel bir çalışmadır. 15.06.2025-15.12.2025 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Kliniğinde 18 yaş ve üzerinde, en az 48 saat mekanik ventilatör ile takip edilen hastalar dahil edildi. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların yakınlarından çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş onam alındı. Bu hastalar klinik ve laboratuvar parametreleriyle birlikte prospektif olarak takip edildi. Bu hastalardan entübasyon esnasında ve sonrasında en az bir kez alınan Endotrakeal Aspirat (ETA) kültürleri alınmış olanlar çalışma kapsamına alındı. Tez yürütücüleri tarafından hastaların tetkik ve tedavi yönetimine yönelik herhangi bir müdahalede bulunulmadı. Bununla birlikte hastane veri yönetim sistemi üzerinden ve günlük vizitler yapılarak hastaların demografik verileri, kronik hastalıkları, yatış tanısı, Glasgow koma skalası (GKS), akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi II skoru (APACHE II), ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi skoru (SOFA), sıcaklık, lökosit sayısı, C reaktif protein (CRP) seviyeleri, mekanik ventilatör (MV) ayarları, MV'de kalış süresi ve antimikrobiyal tedavilerin varlığı kaydedildi. Takip sonlanım noktası entübasyondan sonra 28 gün veya endotrakeal entübasyonun sonlanması (ölüm, mekanik ventilatörden ayrılma ve trakeostomize edilmesi) olarak belirlendi.

Dahil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- En az 48 saat mekanik ventilasyon desteği almış olmak
- Yakınından bilgilendirilmiş onam alınmış olmak
- Entübasyon sırasında ve izlem süresinde en az bir kez ETA kültürü alınmış olmak

Dahil edilmeme kriterleri

- 18 yaş altı olmak
- 48 saatten kısa süre mekanik ventilasyon desteği almış olmak
- Bilgilendirilmiş onam alınamamış olmak
- Entübasyon sırasında ETA kültürü alınmamış veya izlem süresinde en az bir kez ETA kültürü alınmamış olmak

Çalışmada ventilatör ilişkili pnömoni tanısı; 2016 yılında yayınlanan ATS/IDSA rehberlerince belirlenen kriterlere göre konmuştur. Rehbere göre MV desteği altında takip edilen hastalarda en az 48 saat sonra gelişen akciğer grafisindeki yeni ve ilerleyici infiltrasyon varlığına ek olarak 38°C ve üstü ateş, lökositoz (>12.000/mm³) ya da lökopeni (<4.000/ mm³) pürülan sekresyon ve oksijenizasyonda azalma kriterlerinden iki veya daha fazlasının varlığı VİP olarak tanımlanmıştır.

Entübasyon sırasında veya yoğun bakım yatışının başlangıcında pnömonisi bulunan hastalar çalışma kohortuna dahil edilerek izlenmeye devam edildi. Bu hastalarda başlangıçtaki pnömoniye yönelik etkin tedavi sonrası klinik, radyolojik ve laboratuvar düzelme sağlanması ve bunu izleyen en az 14 günlük stabil dönemin ardından pnömoni kriterlerinin yeniden ortaya çıkması durumunda, yeni enfeksiyon atağı VİP olarak değerlendirildi.

Kolonizasyon, hastada VİP veya başka bir aktif solunum yolu enfeksiyonunu düşündüren klinik, laboratuvar ya da radyolojik bulgular olmaksızın, ETA kültüründe anlamlı mikroorganizma üremesi saptanması olarak tanımlandı.

Yoğun bakım ünitesindeki rutin izlem pratiği kapsamında alınan ETA örnekleri entübasyondan sonraki ilk 24 saat içinde (ETA-0), ardından 2–3. günlerde (ETA-1), 5–7. günlerde (ETA-2), 8–10. günlerde (ETA-3), 11–13. günlerde (ETA-4), 14–17. günlerde (ETA-5), 18–21. günlerde (ETA-6) ve 22–28. günlerde (ETA-7) olarak gruplandırıldı.

Pre-VİP ETA kültürü, VİP tanısından önce alınmış ve hastanın VİP öncesi dönemdeki trakeal mikrobiyolojik florasını yansıtan ETA örnekleri olarak tanımlandı. Pre-VİP ETA kültürü ile VİP sırasında alınan ETA kültüründe aynı mikroorganizmanın üremesi ve bu izolatların benzer antibiyotik duyarlılık paternine sahip olması

durumunda iki kültür sonucu uyumlu kabul edildi. Mikrobiyolojik uyum değerlendirmesinde, mikroorganizma yoğunluğunun 10^5 cfu/mL (koloni oluşturan birim) ve üzerinde olması anlamlı kabul edildi.

Endotrakeal aspirasyon steril bir kateter ve bir örnek yakalama kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Hastalardan alınan ETA kültürleri mikrobiyoloji laboratuvarında kanlı agar, MacConkey agar ve çikolata agar besiyerlerine kantitatif olarak ekilerek 35°C'de 24 saat inkübasyon sonrasında mikrobiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. 10^5 cfu/mL (koloni oluşturan birim) üstündeki üremeler anlamlı kabul edilmiştir. Üremelerin tanımlanması MALDI-TOF MS (Bruker Biotyper® Sirius System, Almanya) ile, antimikrobiyal duyarlılık testi Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) 2023 rehberine göre VITEK®2 sistemiyle yapılmıştır. Dirençli gram negatif mikroorganizmalar için kolistin mikrodilüsyon testi ve seftazidim avibaktam disk difüzyon testi uygulanmıştır.

Çalışmamızda yoğun bakım biriminde ilerleyen yatış günlerinde üreyen etkenlerin epidemiyolojik değişimi ve bu üremelerin klinik olarak VİP açısından ne düzeyde öngörü sağladığını araştırmayı amaçladık.

3.3 VERİLERİN ANALİZİ

Araştırma kapsamında elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ (%95 güven düzeyi) olarak kabul edilmiştir. Verilerin analiz süreci şu aşamalardan oluşmaktadır.

Tanımlayıcı İstatistikler: Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özelliklerini (yaş, cinsiyet, toplam hasta sayısı, VİP gelişen hasta sayısı vb.) özetlemek amacıyla sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır.

Kategorik Verilerin Karşılaştırılması: Kategorik değişkenler (örneğin; cinsiyet, mortalite durumu, ETA üremesi varlığı/yokluğu) arasındaki ilişkiler ve gruplar arası ilişkiler Ki-kare testi ile analiz edilmiştir.

Nicel Verilerin Karşılaştırılması: Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin (örneğin; yoğun bakımda kalış süresi) iki bağımsız grup (VİP gelişen ve gelişmeyen) arasındaki farklılıklarını saptamak amacıyla Bağımsız Örneklem t-testi (Independent Samples T-Test) uygulanmıştır.

Risk ve Tanısal Performans Analizleri: ETA sürveyans kültürlerinin VİP gelişimini öngörme gücünü belirlemek için; duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) gibi tanısal performans ölçütleri hesaplanmıştır. Ayrıca, ETA üremesinin VİP gelişimi üzerindeki etkisi Relative Risk (RR) ve %95 Güven Aralığı (GA) ile sunulmuştur.

Lojistik Regresyon Analizi: VİP gelişimi üzerinde etkili olan bağımsız risk faktörlerini (yatış süresi, yatış nedeni, skorlama sistemleri vb.) belirlemek amacıyla Çok Değişkenli Lojistik Regresyon (Multivariate Logistic Regression) analizi yapılmıştır. Modelin değişken seçimi aşamasında, tek değişkenli (univariate) analizde $p<0,05$ olan değişkenler modele dahil edilmiştir. Model uyumu Hosmer-Lemeshow testi ile ($p<0,05$) ve açıklayıcılık düzeyi Nagelkerke R Kare değeri ile değerlendirilmiştir.

Sağkalım ve Zaman Analizi: Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri ve VİP gelişim zamanları arasındaki ilişki Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edilmiştir. Gruplar arası farkların istatistiksel anlamlılığı Log-Rank testi kullanılarak belirlenmiş; VİP gelişim hızı ise Hazard Ratio (HR) ve %95 GA ile ifade edilmiştir.

4. BULGULAR

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Kliniğinde 15.06.2025-15.12.2025 tarihleri arasında yatan hastalardan dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 109 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 71,66±16,27 yıl olup medyan yaş 76 yıl olarak saptandı. Olguların %51,4'ü erkek (n=56), %48,6'sı kadın (n=53) idi. Komorbidite yükünü değerlendirmek amacıyla kullanılan Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) ortalaması 6,84±3,03, medyan değeri ise 7 olarak bulundu. Hastalık şiddetini gösteren skorlar incelendiğinde, APACHE II skorunun ortalama 18,9±6,52 (medyan: 18), SOFA skorunun ise ortalama 6,67±3,17 (medyan: 6) olduğu görüldü.

Entübasyon yeri açısından değerlendirildiğinde, hastaların %36,7'sinin yoğun bakım ünitesinde (n=40), %23,9'unun acil serviste (n=26), %16,5'inin serviste (n=18) ve %22,9'unun ameliyathanede (n=25) entübe edildiği saptanmıştır. Yoğun bakım yatış nedenleri değerlendirildiğinde hastaların %28,4'ünün dahili nedenler (n=31), %27,5'inin intrakraniyal cerrahi (n=30), %25,7'sinin nörolojik nedenlerle (n=28), %18,3'ünün abdominal ve diğer cerrahi nedenlerle (n=20) yoğun bakıma yatırıldığı görülmüştür.

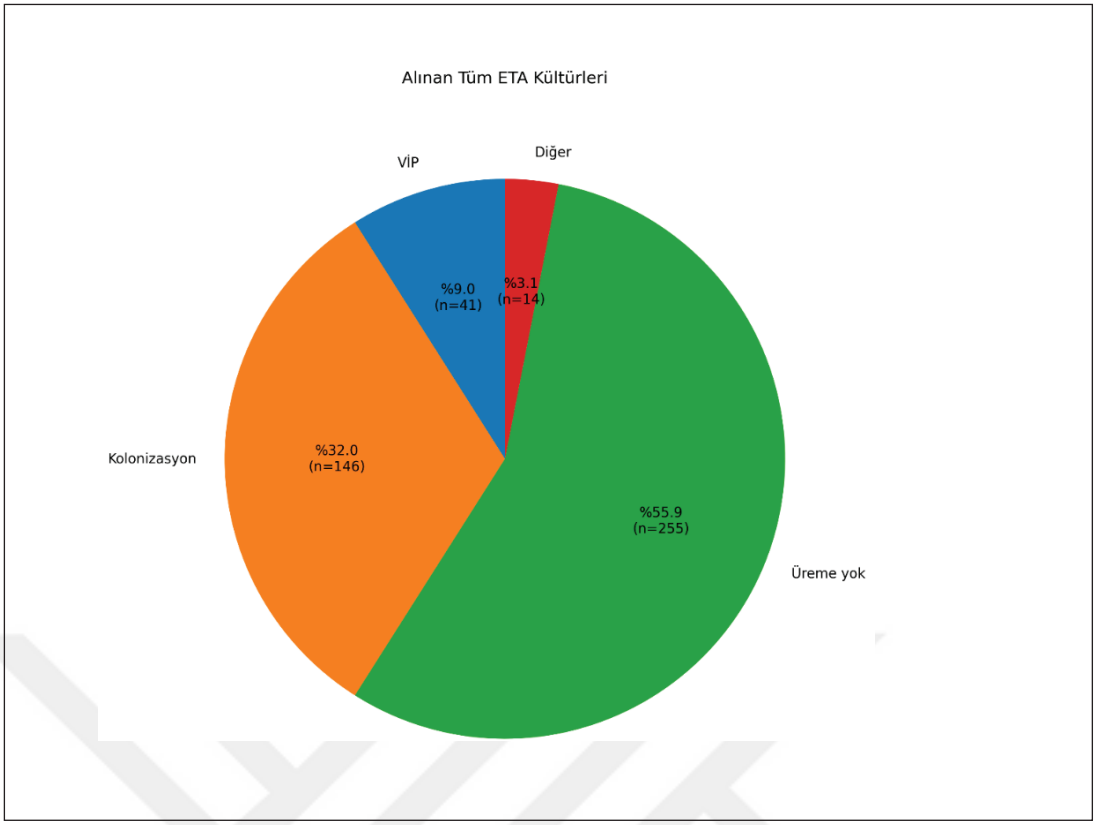
Komorbiditeler değerlendirildiğinde, en sık hipertansiyonun bulunduğu (%67; n=73) görüldü. Bunu koroner arter hastalığı (%52,3; n=57), serebrovasküler olay öyküsü (%41,3; n=45) ve diabetes mellitus (%34,9; n=38) izledi. Ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı %15,6 (n=17), malignite %15,6 (n=17) ve kronik böbrek yetmezliği %10,1 (n=11) oranında saptandı.

Hastaların %64,2'sinde (n=70) reentübasyon öyküsü bulunmazken, %35,8'inde (n=39) reentübasyon öyküsü mevcuttu. Beslenme şekli incelendiğinde, hastaların %81,7'sinin enteral (n=89), %18,3'ünün ise parenteral (n=20) olarak beslendiği görüldü. Son bir yıl içindeki hastane yatış öyküsü değerlendirildiğinde, hastaların %65,1'inde (n=71) hastane yatışı olmadığı, %34,9'unda (n=38) ise hastane yatış öyküsü bulunduğu saptandı. Benzer şekilde, son bir yıl içindeki yoğun bakım yatış öyküsü incelendiğinde, hastaların %80,7'sinde (n=88) yoğun bakım yatışı bulunmadığı, %19,3'ünde (n=21) ise yoğun bakım yatış öyküsü olduğu belirlendi. Hastaların demografik ve temel klinik özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Hastaların Demografik ve Temel Klinik Özellikleri

		(Ort±ss) medyan
Yaş (Yıl)		(71,66±16,27)76
Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ)		(6,84±3,03)7
APACHE II Skoru		(18,9±6,52)18
SOFA Skoru		(6,67±3,17)6
		n (%)
Cinsiyet	Erkek	56(%51,4)
	Kadın	53(%48,6)
Entübasyon Yeri	Yoğun bakım ünitesi	40(%36,7)
	Acil servis	26(%23,9)
	Ameliyathane	25(%22,9)
	Servis	18(%16,5)
Yoğun Bakım Yatış Nedeni	Dahili	31(%28,4)
	İntrakraniyal cerrahi	30(%27,5)
	Nörolojik	28(%25,7)
	Abdominal ve diğer cerrahi	20(%18,3)
Komorbidite	HT	73(%67)
	KAH	57(%52,3)
	SVO	45(%41,3)
	DM	38(%34,9)
	KOAH	17(%15,6)
	Malignite	17(%15,6)
	KBY	11(%10,1)
Reentübasyon öyküsü	Yok	70(%64,2)
	Var	39(%35,8)
Beslenme	Enteral	89(%81,7)
	Parenteral	20(%18,3)
Son 1 yılda Hastane Yatış Öyküsü	Yok	71(%65,1)
	Var	38(%34,9)
Son 1 Yılda Yoğun Bakım Yatış Öyküsü	Yok	88(%80,7)
	Var	21(%19,3)

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve medyan olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak sunulmuştur.
APACHE II, Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi II skoru; SOFA, Ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi skoru; DM, Diabetes mellitus; HT, Hipertansiyon; KBY, Kronik böbrek yetmezliği; KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: serebrovasküler olay, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi



Şekil 2. Takip süresince alınan tüm ETA kültürlerinin üreme durumu ve klinik sınıflamaya göre dağılımı

*Yüzdeler, takip süresince alınan toplam 456 ETA kültürü üzerinden hesaplanmıştır. Her kültür üreme yok, kolonizasyon, VİP ile ilişkili kültür ve diğer olmak üzere tek bir kategoriye sınıflandırılmıştır. Diğer kategorisi, yatış anında pnömonisi bulunan hastalara ait yatış kültürlerini ifade etmektedir.

Takip süresince 109 hastanın tümünden toplam 456 ETA kültürü alınmıştır. Hasta başına medyan kültür sayısı 4 (IQR: 3–5), ortalama kültür sayısı ise 4,18 olarak bulunmuştur. Bu kültürlerin 201'inde (%44,1) üreme saptanırken, 255'inde (%55,9) üreme saptanmamıştır. Tüm kültürler içinde 41 kültür (%9,0) VİP ile ilişkili, 146 kültür (%32,0) kolonizasyon olarak değerlendirilmiş, 14 kültür (%3,1) ise yatış anında pnömonisi bulunan hastalara ait yatış kültürü olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 2). Alınan kültürler arasında 27 kültürde polimikrobiyal (iki etkenli) üreme saptanmış ve toplam 228 mikroorganizma izole edilmiştir. Ayrıca 23 hastada takip boyunca hiçbir ETA kültüründe üreme saptanmamıştır.

Tablo 9. Takip süresince alınan tüm ETA kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizma	İzolat sayısı (n)	% (tüm izolatlar)
Klebsiella pneumoniae	72	31,6
Acinetobacter baumannii	60	26,3
Pseudomonas aeruginosa	41	18,0
Staphylococcus aureus	25	11,0
Enterobacter spp.	8	3,5
Escherichia coli	5	2,2
Haemophilus influenzae	4	1,8
Stenotrophomonas maltophilia	3	1,3
Streptococcus pneumoniae	2	0,9
Diğer etkenler	8	3,5
Toplam	**228**	**100,0**

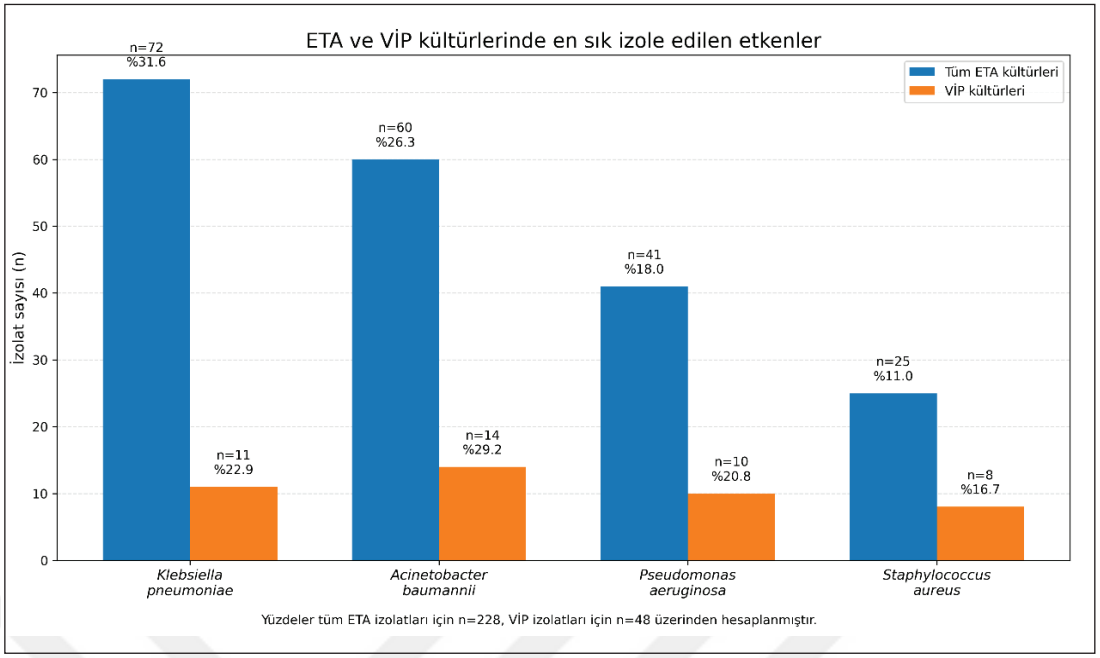
Not: Takip süresince alınan 456 ETA kültürünün 201'inde üreme saptanmıştır. Pozitif kültürlerin 27'sinde iki farklı mikroorganizma birlikte izole edildiğinden toplam izolat sayısı 228 olarak hesaplanmıştır. Yüzdeler tüm izolatlar üzerinden hesaplanmıştır. Diğer etkenler; *Proteus spp*., *Achromobacter xylosoxidans, Klebsiella oxytoca, Bordetella hinzii, Serratia spp.*ve *Providencia spp*.

İzole edilen mikroorganizmalar arasında en sık *Klebsiella pneumoniae* saptanmış olup, bu etken toplam 72 izolat ile tüm izolatların %31,6'sını oluşturmuştur. Bunu sırasıyla *Acinetobacter baumannii* (n=60, %26,3), *Pseudomonas aeruginosa* (n=41, %18,0) ve Staphylococcus aureus (n=25, %11,0) izlemiştir. Daha düşük sıklıkta *Enterobacter spp.* (n=8, %3,5), *Escherichia coli* (n=5, %2,2), *Haemophilus influenzae* (n=4, %1,8), *Stenotrophomonas maltophilia* (n=3, %1,3) ve *Streptococcus pneumoniae* (n=2, %0,9) izole edilmiştir. Diğer etkenler; *Proteus spp*., *Achromobacter xylosoxidans, Klebsiella oxytoca, Bordetella hinzii, Serratia spp.* ve *Providencia spp*. türlerinden oluşmaktadır (n=8, %3,5) (Tablo 9).

Tablo 10. VİP etkeni olarak saptanan mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizma	İzolat sayısı (n)	% (VİP izolatları, n=48)
Acinetobacter baumannii	14	29,2
Klebsiella pneumoniae	11	22,9
Pseudomonas aeruginosa	10	20,8
Staphylococcus aureus	8	16,7
Haemophilus influenzae	2	4,2
Streptococcus pneumoniae	1	2,1
Enterobacter aerogenes	1	2,1
Klebsiella oxytoca	1	2,1
Toplam	**48**	**100,0**

Çalışmamızda 47 hastada toplam 48 VİP atağı saptanmıştır. Bu atakların 7'sinde etken mikroorganizma izole edilememiş, 41'inde ise mikrobiyolojik üreme gösterilmiştir. Pozitif VİP ataklarının 7'sinde iki farklı mikroorganizma birlikte üremiş olup, toplamda 48 izolat elde edilmiştir. VİP etkenleri arasında en sık izole edilen mikroorganizma *A. baumannii* olmuş ve toplam 14 izolat ile tüm VİP izolatlarının %29,2'sini oluşturmuştur. Bunu *K. pneumoniae* (n=11, %22,9), *P. aeruginosa* (n=10, %20,8) ve *S. aureus* (n=8, %16,7) izlemiştir. Daha düşük sıklıkta *H. influenzae* (n=2, %4,2), *S. pneumoniae* (n=1, %2,1), *Enterobacter aerogenes* (n=1, %2,1) ve *K. oxytoca* (n=1, %2,1) saptanmıştır (Tablo 10). ETA ve VİP kültürlerinde en sık izole edilen etkenler karşılaştırıldığında, ETA kültürlerinde *K. pneumoniae* öne çıkarken, VİP kültürlerinde *A. baumannii*'nin daha belirgin olduğu görülmüştür (Şekil 3).



Şekil 3. Tüm ETA kültürleri ile VİP kültürlerinde en sık saptanan mikroorganizmaların karşılaştırılması

ETA: Endotrakeal aspirat, VİP: Ventilatörle ilişkili pnömoni. Şekilde en sık izole edilen dört etkenin tüm ETA kültürleri ve VİP kültürleri içindeki sayısal dağılımı gösterilmiştir. Yüzde değerleri, sırasıyla tüm ETA izolatlarında n=228 ve VİP izolatlarında n=48 toplam izolat sayısı esas alınarak hesaplanmıştır.

En sık saptanan VİP etkenlerinin antimikrobiyal direnç oranları Tablo 11' de gösterilmiştir. *A. baumannii* grubunda toplam 14 izolat değerlendirilmiş olup, bunların tamamında (%100; 14/14) karbapenem direnci, 2'sinde (%14,3) kolistin direnci saptanmıştır. *K. pneumoniae* grubunda toplam 11 izolatın 10'unda (%90,9) karbapenem direnci, 4'ünde (%36,4) kolistin direnci ve 3'ünde (%27,3) seftazidim-avibaktam direnci görülmüştür. *P. aeruginosa* izolatlarının 3'ünde (%30,0) karbapenem direnci ve 1'inde (%10,0) kolistin direnci saptanırken, seftazidim avibaktam direnci izlenmemiştir (%0; 0/10). *S. aureus* izolatlarının ise 4'ü (%50,0) metisiline dirençli (MRSA), 4'ü (%50,0) metisiline duyarlı (MSSA) olarak bulunmuştur.

Tablo 11. En sık saptanan VİP etkenlerinin antimikrobiyal direnç oranları

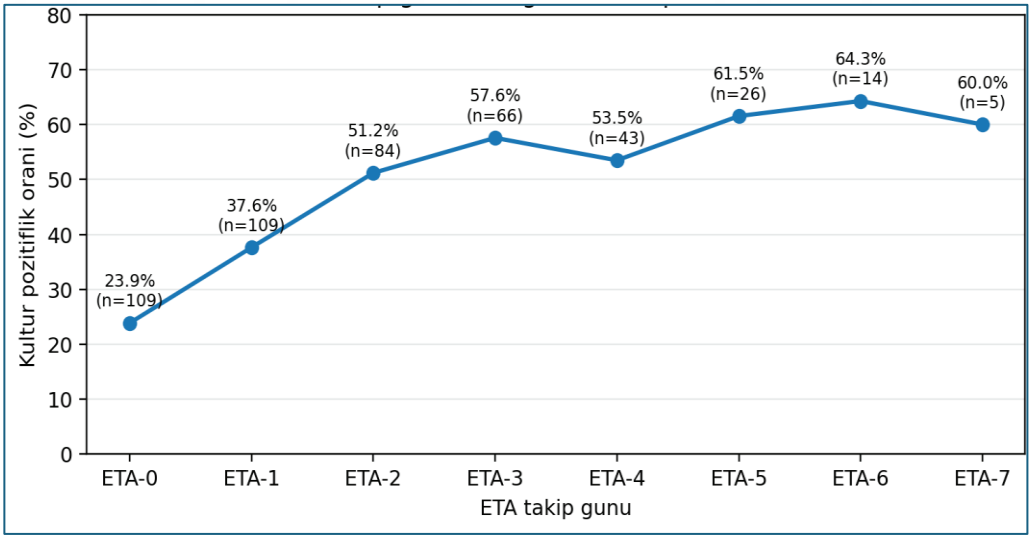
Direnç Adı	Mikroorganizma Adı	Dirençli İzolat (n)	Toplam İzolat (n)	Direnç Oranı (%)
Karbapenem	*Acinetobacter baumannii*	14	14	**100**
	Klebsiella pneumoniae	10	11	**90,9**
	Pseudomonas aeruginosa	3	10	**30,0**
Kolistin	*Acinetobacter baumannii*	2	14	**14,3**
	Klebsiella pneumoniae	4	11	**36,4**
	Pseudomonas aeruginosa	1	10	**10,0**
Seftazidim Avibaktam	*Klebsiella pneumoniae*	3	11	**27,3**
	Pseudomonas aeruginosa	0	10	**0**
Metisilin (MRSA)	*Staphylococcus aureus*	4	8	**50,0**

En sık saptanan VİP etkenlerinin direnç paternleri değerlendirildiğinde, Gram negatif etkenler arasında özellikle karbapenem direncinin ön planda olduğu görüldü. *A. baumannii* izolatlarının tamamı karbapenem dirençli bulunurken (%100; 14/14), bu oran *K. pneumoniae* için %90,9 (10/11), *P. aeruginosa* için %30,0 (3/10) idi. Kolistin direnci sırasıyla *A. baumannii* izolatlarında %14,3 (2/14), *K. pneumoniae* izolatlarında %36,4 (4/11) ve *P. aeruginosa* izolatlarında %10,0 (1/10) olarak saptandı. Seftazidim-avibaktam direnci yalnızca *K. pneumoniae* izolatlarında %27,3 (3/11) oranında izlenirken, *P. aeruginosa* izolatlarında bu ajana direnç saptanmadı. *S. aureus* izolatlarının %50,0'sinin (4/8) metisilin dirençli olduğu belirlendi.

Tablo 12. ETA takip günlerine göre kültür pozitiflik oranı

ETA günü	Değerlendirilen hasta sayısı (n)	Kültür pozitif hasta sayısı	Kültür pozitiflik oranı (%)
ETA-0 İlk 24 saat	109	26	23,9
ETA-1 2-4. günler	109	41	37,6
ETA-2 5-7. günler	84	43	51,2
ETA-3 8-10. günler	66	38	57,6
ETA-4 11-13. günler	43	23	53,5
ETA-5 14-17. günler	26	16	61,5
ETA-6 18-21. günler	14	9	64,3
ETA-7 22-28. günler	5	3	60,0

ETA; endotrakeal aspirat



ETA; endotrakeal aspirat

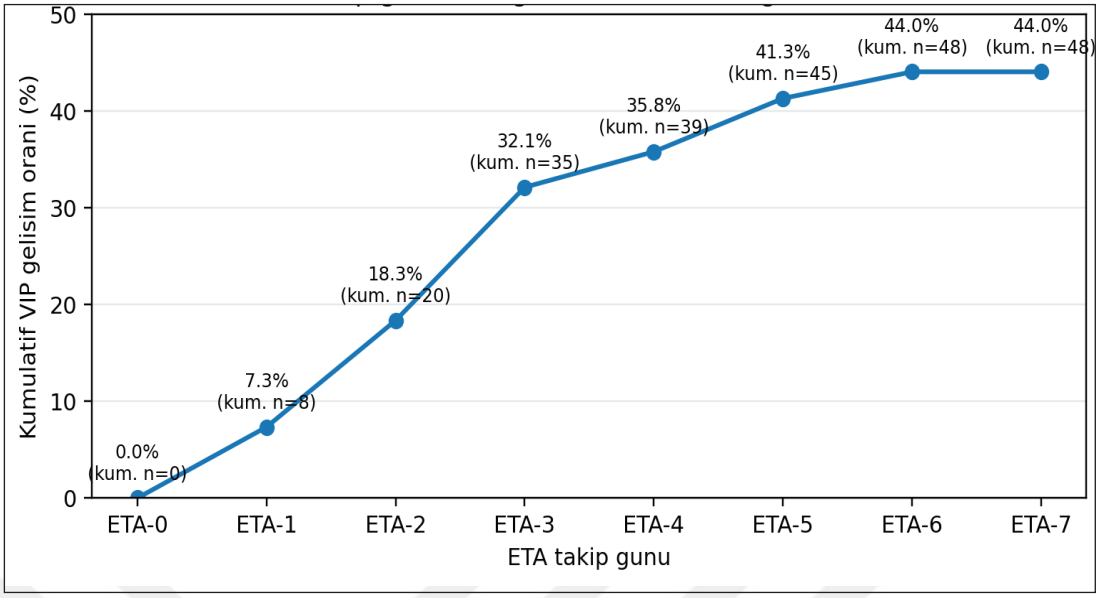
Şekil 4. ETA takip günlerine göre kültür pozitiflik oranı

ETA kültür pozitiflik oranı entübasyon gününde %23,9 olarak saptanmış, izleyen günlerde genel olarak artış eğilimi göstermiştir. Pozitiflik oranı ETA-1'de %37,6, ETA-2'de %51,2 ve ETA-3'te %57,6'ya yükselmiştir. Sonraki izlem noktalarında oran ETA-4'te %53,5, ETA-5'te %61,5, ETA-6'da %64,3 ve ETA-7'de %60,0 olarak bulunmuştur. ETA kültür pozitiflik oranları her izlem günündeki mevcut hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır (Tablo 12). Genel olarak entübasyon süresi uzadıkça ETA kültür pozitifliğinde artış eğilimi izlenmekle birlikte, ileri izlem günlerinde takipte kalan hasta sayısının belirgin biçimde azalması nedeniyle bu dönemlere ait oranlar temkinli değerlendirilmelidir. Şekil 4'te şematize edilmiştir.

Tablo 13. ETA takip günlerine göre kümülatif VİP gelişim oranı

ETA günü	O gün yeni gelişen VİP sayısı	Kümülatif VİP sayısı	Kümülatif VİP oranı (%)*
ETA-0 İlk 24 saat	0	0	0,0
ETA-1 2-4. günler	8	8	7,3
ETA-2 5-7. günler	12	20	18,3
ETA-3 8-10. günler	15	35	32,1
ETA-4 11-13. günler	4	39	35,8
ETA-5 14-17. günler	6	45	41,3
ETA-6 18-21. günler	3	48	44,0
ETA-7 22-28. günler	0	48	44,0

* ETA: Endotrakeal aspirat kültürü, Kümülatif VİP oranı başlangıçtaki toplam 109 hasta üzerinden hesaplanmıştır.



Şekil 5. ETA takip günlerine göre kümülatif VİP gelişim oranı

Kümülatif VİP oranı başlangıçta çalışmaya dahil edilen toplam 109 hasta üzerinden hesaplanmıştır. Eğrideki artış, izlem boyunca biriken toplam VİP olgularını göstermektedir.

Kümülatif VİP gelişim oranı değerlendirildiğinde, ETA-1'de %7,3 olan oranın ETA-2'de %18,3'e ve ETA-3'te %32,1'e yükseldiği görülmüştür. İzleyen günlerde bu oran ETA-4'te %35,8, ETA-5'te %41,3 ve ETA-6'da %44,0'a ulaşmıştır. ETA-7'de yeni VİP olgusu gelişmediğinden bu oran değişmeden kalmıştır (Tablo 13). Bu bulgular, VİP olgularının önemli bir bölümünün entübasyonun erken ve orta döneminde ortaya çıktığını, ileri günlerde ise yeni olgu artış hızının azaldığını düşündürmektedir. ETA takip günlerine göre kümülatif VİP gelişim oranı Şekil 5'te şematize edilmiştir.

Tablo 14. Yoğun bakım yatışı sırasında pnömonisi olan ve pnömonisi olmayan hastalarda ETA kültür pozitifliği oranlarının karşılaştırılması

ETA örnek zamanı	Pnömoni yok (n/N, %) n=84	Pnömoni var (n/N, %) n=25	p
ETA-0 İlk 24 saat	12/84 (14,3)	13/25 (52,0)	**<0,001**
ETA-1 2-4. günler	29/84 (34,5)	12/25 (48,0)	0,246
ETA-2 5-7. günler	35/65 (53,8)	8/19 (42,1)	0,439
ETA-3 8-10. günler	31/52 (59,6)	6/13 (46,2)	0,533
ETA-4 11-13. günler	16/33 (48,5)	6/9 (66,7)	0,460
ETA-5 14-17. günler	12/21 (57,1)	3/5 (60,0)	1,000
ETA-6 18-21. günler	8/11 (72,7)	1/3 (33,3)	0,505
ETA-7 22-28. günler	3/4 (75,0)	0/1 (0,0)	0,400

Not: ETA: Endotrakeal aspirat kültürü. N, ilgili zaman noktasında ETA örneği bulunan hasta sayısını ifade eder; ekstübasyon, ölüm veya trakeostomi gibi nedenlerle zaman noktalarına göre N değişkenlik gösterebilir. Karşılaştırmalarda uygun durumlarda Pearson ki-kare veya Fisher exact testi kullanılmıştır. ETA7'de pnömoni var grubunda N=1'dir ve kültür negatif saptanmıştır.

Yoğun bakıma yatışı sırasında pnömonisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, entübasyon sırasında alınan ETA-0 örneğinde kültür pozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Yatışta pnömonisi olan hastalarda ETA0 kültür pozitifliği %52,0 (13/25) iken, yatışta pnömonisi olmayan hastalarda %14,3 (12/84) olarak bulunmuştur. Diğer zaman noktalarında (ETA1–ETA7) kültür pozitifliği ile yatışta pnömoni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 15. VİP gelişen ve VİP gelişmeyen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	Kategori	VİP Yok n=62	VİP Var n=47	Toplam n=109	p
Yaş (yıl) Ort±SS (Medyan)	—	72,71±16,10 (77)	70,28±16,55 (75)	71,66±16,27 (76)	0,442
Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) Ort±SS (Medyan)	—	6,92±2,96 (7)	6,74±3,16 (7)	6,84±3,03 (7)	0,768
APACHE II skoru Ort±SS (Medyan)	—	18,50±6,52 (18)	19,43±6,55 (18)	18,90±6,52 (18)	0,465
SOFA skoru Ort±SS (Medyan)	—	6,40±3,33 (6)	7,02±2,95 (6)	6,67±3,17 (6)	0,316
Cinsiyet n (%)	Erkek	32 (51,6)	24 (51,1)	56 (51,4)	1,000
	Kadın	30 (48,4)	23 (48,9)	53 (48,6)	
Entübasyon yeri n (%)	YBÜ	29 (46,8)	11 (23,4)	40 (36,7)	**0,026**
	Acil servis	9 (14,5)	17 (36,2)	26 (23,9)	
	Ameliyathane	14 (22,6)	11 (23,4)	25 (22,9)	
	Servis	10 (16,1)	8 (17,0)	18 (16,5)	
Yoğun bakım yatış nedeni n (%)	Dahili	19 (30,6)	12 (25,5)	31 (28,4)	0,384
	İntrakraniyal cerrahi	14 (22,6)	16 (34,0)	30 (27,5)	
	Nörolojik	15 (24,2)	13 (27,7)	28 (25,7)	
	Abdominal ve diğer cerrahi	14 (22,6)	6 (12,8)	20 (18,3)	
Komorbidite n (%)	HT	39 (62,9)	34 (72,3)	73 (67,0)	0,405
	KAH	33 (53,2)	24 (51,1)	57 (52,3)	0,976
	SVO	26 (41,9)	19 (40,4)	45 (41,3)	0,874

Değişken	Kategori	VİP Yok n=62	VİP Var n=47	Toplam n=109	p
	DM	25 (40,3)	13 (27,7)	38 (34,9)	0,242
	KOAH	11 (17,7)	6 (12,8)	17 (15,6)	0,658
	Malignite	10 (16,1)	7 (14,9)	17 (15,6)	1,000
	KBY	6 (9,7)	5 (10,6)	11 (10,1)	1,000
Reentübasyon öyküsü n (%)	Yok	45 (72,6)	25 (53,2)	70 (64,2)	0,059
	Var	17 (27,4)	22 (46,8)	39 (35,8)	
Beslenme n (%)	Enteral	49 (79,0)	40 (85,1)	89 (81,7)	0,574
	Parenteral	13 (21,0)	7 (14,9)	20 (18,3)	
Son 1 yılda hastane yatış öyküsü n (%)	Yok	36 (58,1)	35 (74,5)	71 (65,1)	0,115
	Var	26 (41,9)	12 (25,5)	38 (34,9)	
Son 1 yılda YBÜ yatış öyküsü n (%)	Yok	49 (79,0)	39 (83,0)	88 (80,7)	0,785
	Var	13 (21,0)	8 (17,0)	21 (19,3)	

Not: Veriler n (%) veya Ortalama±SS (Medyan) olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenler uygun dağılıma göre Student t testi veya Mann–Whitney U testi ile; kategorik değişkenler Ki-kare veya Fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır. Kısaltmalar: DM, diabetes mellitus; HT, hipertansiyon; KBY, kronik böbrek yetmezliği; KAH, koroner arter hastalığı; KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı; SVO, serebrovasküler olay; YBÜ, yoğun bakım ünitesi.

VİP gelişmeyen (n=62) ve VİP gelişen (n=47) hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 15'te karşılaştırılmıştır., VİP gelişmeyen hastalarda yaş ortalaması 72,71±16,10 (medyan=77), VİP gelişen hastalarda 70,28±16,55 (medyan=75) ve toplam örneklemde 71,66±16,27 (medyan=76) olarak saptanmış olup yaş ile VİP gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,442).

Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) değerleri VİP gelişmeyen grupta 6,92±2,96 (medyan=7), VİP gelişen grupta 6,74±3,16 (medyan=7) ve toplamda

6,84±3,03 (medyan=7) olarak belirlenmiş ve CKİ ile VİP gelişimi arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (p=0,768).

APACHE II skoru VİP gelişmeyen hastalarda 18,50±6,52 (medyan=18), VİP gelişen hastalarda 19,43±6,55 (medyan=18) ve toplamda 18,90±6,52 (medyan=18) olup APACHE II skoru ile VİP gelişimi arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,465). SOFA skoru da benzer şekilde VİP gelişmeyen grupta 6,40±3,33 (medyan=6), VİP gelişen grupta 7,02±2,95 (medyan=6) ve toplamda 6,67±3,17 (medyan=6) olarak belirlenmiş ve SOFA skoru ile VİP gelişimi arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (p=0,316).

Cinsiyet değişkeni incelendiğinde VİP gelişmeyen grupta erkeklerin oranı %51,6 (n=32), kadınların oranı %48,4 (n=30); VİP gelişen grupta erkeklerin oranı %51,1 (n=24), kadınların oranı %48,9 (n=23) olup cinsiyet ile VİP gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1,000).

Entübasyon yeri değişkeni değerlendirildiğinde, VİP gelişmeyen grupta hastaların %46,8'i (n=29) yoğun bakım ünitesinde, %14,5'i (n=9) acil serviste, %16,1'i (n=10) serviste ve %22,6'sı (n=14) ameliyathanede entübe edilmişti. VİP gelişen grupta ise bu oranlar sırasıyla %23,4 (n=11), %36,2 (n=17), %17,0 (n=8) ve %23,4 (n=11) olarak saptandı. İki grup arasında entübasyon yeri dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi (p=0,026). Bu bulgu, VİP gelişen hastalarda acil serviste entübasyon oranının daha yüksek, yoğun bakım ünitesinde entübasyon oranının ise daha düşük olduğunu göstermektedir.

Yoğun bakım yatış nedeni değişkeni incelendiğinde VİP gelişmeyen grupta intrakraniyal cerrahi %22,6 (n=14), abdominal ve diğer cerrahi %22,6 (n=14), dahili nedenler %30,6 (n=19) ve nörolojik nedenler %24,2 (n=15) olarak belirlenirken; VİP gelişen grupta bu oranlar sırasıyla %34,0 (n=16), %12,8 (n=6), %25,5 (n=12) ve %27,7 (n=13) olup yoğun bakım yatış nedeni ile VİP gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,384).

Komorbidite değişkenleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, KOAH, serebrovasküler olay öyküsü ve malignite varlığı açısından VİP gelişen ve gelişmeyen

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. VİP gelişmeyen ve VİP gelişen gruplarda sırasıyla diabetes mellitus varlığı %40,3 (n=25) ve %27,7 (n=13) (p=0,242), hipertansiyon varlığı %62,9 (n=39) ve %72,3 (n=34) (p=0,405), kronik böbrek yetmezliği varlığı %9,7 (n=6) ve %10,6 (n=5) (p=1,000), koroner arter hastalığı varlığı %53,2 (n=33) ve %51,1 (n=24) (p=0,976), KOAH varlığı %17,7 (n=11) ve %12,8 (n=6) (p=0,658), serebrovasküler olay öyküsü %41,9 (n=26) ve %40,4 (n=19) (p=0,874), malignite varlığı ise %16,1 (n=10) ve %14,9 (n=7) (p=1,000) olarak bulundu.

Reentübasyon öyküsü incelendiğinde VİP gelişmeyen grupta reentübasyon öyküsü olmayanların oranı %72,6 (n=45), olanların oranı %27,4 (n=17); VİP gelişen grupta ise reentübasyon öyküsü olmayanların oranı %53,2 (n=25), olanların oranı %46,8 (n=22) olup reentübasyon öyküsü ile VİP gelişimi istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte VİP grubunda daha yüksek saptandı (p=0,059). Beslenme yöntemi değerlendirildiğinde VİP gelişmeyen grupta enteral beslenme %79,0 (n=49), parenteral beslenme %21,0 (n=13); VİP gelişen grupta enteral beslenme %85,1 (n=40), parenteral beslenme %14,9 (n=7) olup beslenme yöntemi ile VİP gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,574).

Son bir yılda hastane yatış öyküsü incelendiğinde VİP gelişmeyen grupta hastane yatışı olmayanların oranı %58,1 (n=36), olanların oranı %41,9 (n=26); VİP gelişen grupta sırasıyla %74,5 (n=35) ve %25,5 (n=12) olup son bir yılda hastane yatış öyküsü ile VİP gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,115). Son bir yılda yoğun bakım yatış öyküsü değerlendirildiğinde VİP gelişmeyen grupta yoğun bakım yatışı olmayanlar %79,0 (n=49), olanlar %21,0 (n=13); VİP gelişen grupta ise sırasıyla %83,0 (n=39) ve %17,0 (n=8) olup son bir yılda yoğun bakım yatış öyküsü ile VİP gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,785).

Tablo 16. VİP gelişen hastalarda yatış anı ve VİP tanısı anındaki SOFA skorlarının karşılaştırılması (n=47)

Değişken	Ortalama ± SS	Ortalama fark (VİP–Yatış)	p
Yatış anında SOFA skoru	6,74 ± 2,77	+2,96	**<0,001**
VİP tanısı anındaki SOFA skoru	9,70 ± 3,37		

Not: Karşılaştırmada bağımlı örneklem t testi kullanılmıştır. Değerler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.

VİP gelişen 47 hastada SOFA skoru yatış anında 6,74±2,77 iken VİP tanısı anında 9,70±3,37 olarak saptanmıştır. SOFA skorunda ortalama 2,96 puanlık artış izlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (bağımlı örneklem t testi, p<0,001). Bu bulgu, VİP tanısı sırasında hastaların organ disfonksiyonu şiddetinin yatış anına göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (Tablo 16).

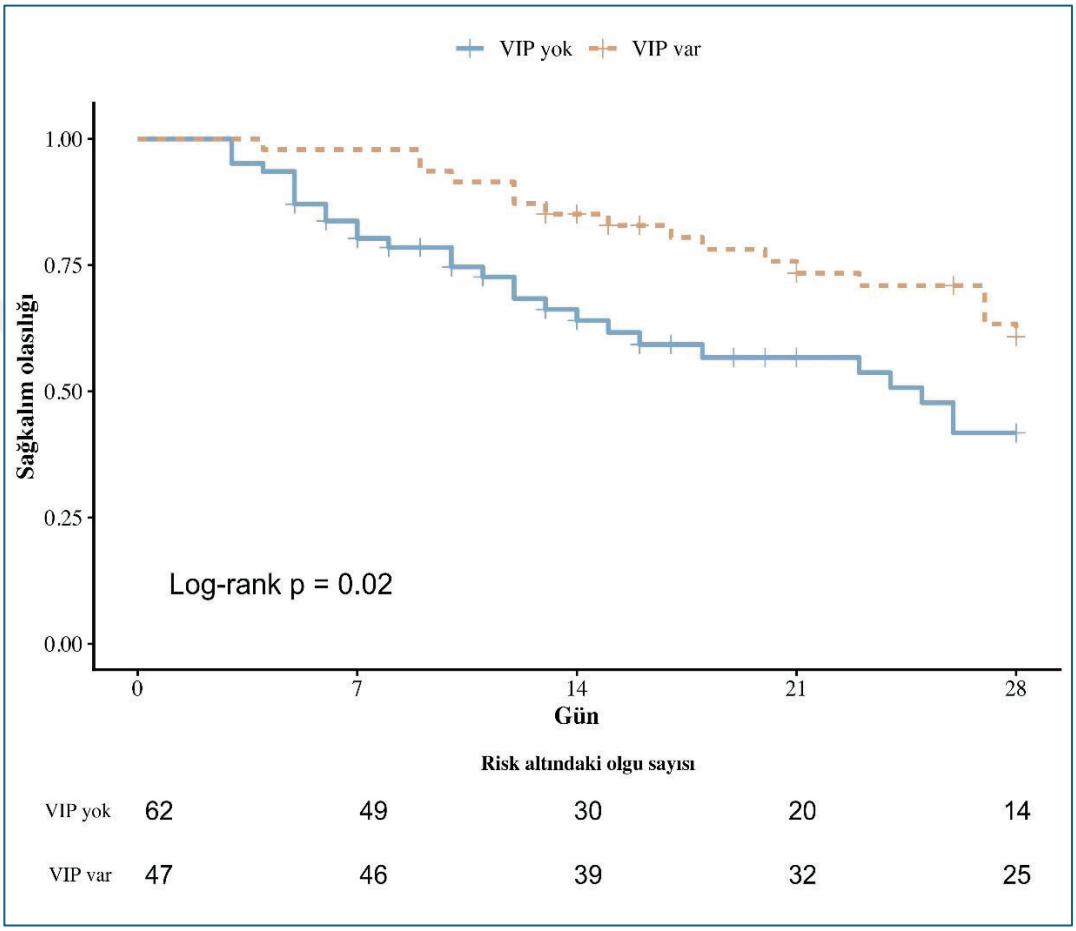
Tablo 17. VİP gelişen ve VİP gelişmeyen hastaların mortalite ve toplam yoğun bakım kalış süresinin karşılaştırılması

		VİP Yok	VİP Var	Toplam	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Mortalite **	Hayatta	41(%66,1)	31(%66,0)	72(%66,1)	0,136
	Ölüm	21(%33,9)	16(%34,0)	37(%33,9)	
		(Ort±ss) medyan	(Ort±ss) medyan	(Ort±ss) medyan	
Yoğun bakım kalış süresi, gün*		(20,47±16,67)14	(36,06±26,72)29	(27,32±22,91)21	**0,001**

*=t testi, **=Ki-kare testi

Mortalite açısından incelendiğinde VİP gelişmeyen hastalarda hayatta kalanların oranı %66,1 (n=41), ölüm oranı %33,9 (n=21) olarak belirlenmiştir. VİP gelişen hastalarda ise hayatta kalanların oranı %66,0 (n=31), ölüm oranı %34,0 (n=16) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,136). Yoğun bakım kalış süresi değerlendirildiğinde VİP gelişmeyen hastalarda ortalama kalış süresi 20,47±16,67 gün (medyan=14), VİP gelişen hastalarda 36,06±26,72 gün (medyan=29) ve

toplam örneklemde 27,32±22,91 gün (medyan=21) olarak belirlenmiştir. VİP gelişen hastalarda yoğun bakım kalış süresinin daha uzun olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,001) (Tablo 17).



Şekil 6. VİP gelişen ve VİP gelişmeyen hastaların 28 günlük Kaplan–Meier sağkalım eğrileri

Not: Kaplan–Meier eğrileri, VİP gelişen ve VİP gelişmeyen hastaların 28 günlük izlem süresindeki sağkalım olasılıklarını göstermektedir. Eğriler arasındaki fark log-rank testi ile değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,02). Artı (+) işaretleri sansürlenen olguları göstermektedir. Alt bölümde belirtilen sayılar ilgili zaman noktalarında risk altındaki olgu sayılarını ifade etmektedir.

Kaplan–Meier sağkalım analizinde, VİP gelişen ve VİP gelişmeyen hastaların 28 günlük sağkalım eğrileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (log-rank p=0,02). İzlem süresince VİP gelişen grupta sağkalım olasılığı daha yüksek seyretmekteydi (Şekil 6).

Tablo 18. Çalışma popülasyonunun genel özeti

Değişken	n	%
Toplam hasta sayısı	109	100,0
VİP gelişen hasta sayısı	47	43,1
Toplam VİP atağı	48	-
Başlangıçta pnömonisi olan hasta	25	22,9
Başlangıçta pnömonisi olmayan hasta (primer kohort)	84	77,1
Primer kohortta VİP gelişen hasta	43	51,2
Primer kohortta VİP atağı	44	-
Primer kohortta VİP gelişmeyen hasta	41	48,8

Not: VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni, Bir hastada iki ayrı VİP atağı geliştiği için VİP gelişen hasta sayısı ile toplam VİP atağı sayısı farklıdır.

Düzenli alınan ETA sürveyans kültürlerinin VİP etkenini öngörme performansını değerlendirmek için çalışmanın birincil analizi başlangıçta pnömonisi olmayan 84 hasta üzerinden yapılmıştır. Başlangıçta pnömonisi olan 25 hasta ise ikincil, betimleyici değerlendirme amacıyla ayrıca özetlenmiştir. Etken bazlı tanısal doğruluk analizleri, VİP atağında gerçek etkenin gösterilebildiği 38 atak üzerinden hesaplanmıştır. Çalışmada toplam 109 hasta değerlendirilmiş, bunların 47'sinde VİP gelişmiş ve bir hastada iki kez VİP atağı izlendiğinden toplam 48 VİP atağı kaydedilmiştir. Başlangıçta pnömonisi olan 25 hasta dışlandığında, primer analiz için 84 hasta değerlendirmeye alınmış; bu hastaların 43'ünde toplam 44 VİP atağı gelişirken 41 hastada VİP izlenmemiştir (Tablo 18).

Tablo 19. Tüm kohortta VİP ataklarının pre-VİP ETA kültürleri ile etken uyumuna göre dağılımı

Sonuç kategorisi	n	%	Açıklama
Uyumlu üreme	24	50,0	VİP etkeni ile önceki ETA kültür etkeni aynı
Uyumsuz üreme	5	10,4	Önceki ETA kültüründe üreme var, ancak VİP etkeni farklı
Pre-VİP ETA'da üreme yok	12	25,0	VİP gelişmeden önceki ETA kültüründe üreme saptanmamış
VİP atağında etken saptanmadı	7	14,6	VİP atağında etken mikroorganizma gösterilememiş

VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni, ETA: endotrakeal aspirat

Tablo 20. Primer kohortta VİP ataklarının pre-VİP ETA kültürleri ile etken uyumuna göre dağılımı

Sonuç kategorisi	n	%	Açıklama
Uyumlu üreme	23	52,3	VİP etkeni ile önceki ETA kültürü aynı
Uyumsuz üreme	3	6,8	Önceki ETA kültüründe üreme var, ancak VİP etkeni farklı
Pre-VİP ETA'da üreme yok	12	27,3	VİP gelişmeden önceki ETA kültüründe üreme saptanmamış
VİP atağında etken saptanmadı	6	13,6	VİP atağında etken mikroorganizma gösterilememiş

Not: Primer etken-bazlı doğruluk analizleri, yalnızca gerçek etkeni gösterilebilen 38 VİP atağı üzerinden yapılmıştır.

Tablo 21. Primer kohortta pre-VİP dönemde en az bir kez ETA üremesi varlığına göre hastaların VİP gelişim dağılımı

Pre-VİP ETA durumu	VİP gelişti	VİP gelişmedi	Toplam
En az 1 kez ETA üremesi var	26	22	48
Hiç ETA üremesi yok	17	19	36
Toplam	43	41	84

Tablo 22. Primer kohortta pre-VİP ETA sürveyans kültürlerinin VİP Etkenini Öngörmedeki Tanısal Performans Göstergeleri

Ölçüt	Değer
ETA üremesi olanlarda VİP riski	%54,2 (26/48)
ETA üremesi olmayanlarda VİP riski	%47,2 (17/36)
Relative risk (RR)	1,15 (95% GA: 0,74-1,77)
Sensitivite	%60,5
Spesifite	%46,3
Pozitif prediktif değer (PPD)	%54,2
Negatif prediktif değer (NPD)	%52,8
Pozitif likelihood ratio (LR+)	1,13
Negatif likelihood ratio (LR-)	0,85
Yaklaşık AUC	0,53

Not: Veriler hasta bazlı 2×2 tablo analizi ile hesaplanmıştır. RR ve %95 GA verilmiş; tanısal performans sensitivite, spesifite, PPD, NPD, LR+ ve LR− ile değerlendirilmiştir. Yaklaşık AUC, tek eşikli ikili sınıflamadan türetilmiş olup klasik ROC-AUC ile aynı şekilde yorumlanmamalıdır.

Tüm kohortta değerlendirilen 48 VİP atağının 24'ünde (%50,0) VİP etkeni ile daha önce alınan ETA sürveyans kültürü uyumlu bulunmuştur. Beş atakta (%10,4) pre-VİP ETA kültüründe üreme olmasına karşın VİP etkeni farklı iken, 12 atakta (%25,0) VİP gelişmeden önce alınan ETA kültüründe üreme saptanmamıştır. Yedi atakta (%14,6) ise VİP sırasında etken mikroorganizma gösterilememiştir (Tablo 19).

Primer kohortta yer alan 44 VİP atağının 23'ünde (%52,3) pre-VİP ETA sürveyans kültürü ile VİP etkeni uyumlu bulunmuştur. Üç atakta (%6,8) önceki ETA kültürü ile uyumsuz üreme saptanmış, 12 atakta (%27,3) VİP gelişmeden önceki ETA kültüründe üreme izlenmemiş ve 6 atakta (%13,6) VİP etkeni gösterilememiştir (Tablo. 20). Gerçek etkenin saptanabildiği 38 VİP atağında, pre-VİP ETA kültürünün VİP etkenini doğru öngörme oranı %60,5 olarak bulunmuştur (23/38).

Hasta bazlı kohort analizinde, ilk VİP gelişmeden önce ETA kültüründe en az bir kez üreme saptanan 48 hastanın 26'sında (%54,2) VİP gelişirken, hiç ETA üremesi olmayan 36 hastanın 17'sinde (%47,2) VİP gelişmiştir. Buna göre relative risk 1,15 (95% GA: 0,74-1,77) olup, pre-VİP ETA'da herhangi bir üreme varlığının VİP gelişim riski ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği değerlendirilmiştir. Aynı

analizde sensitivite %60,5, spesifite %46,3, PPD %54,2 ve NPD %52,8 olarak hesaplanmış; LR+ (1,13) ve LR- (0,85) değerlerinin 1'e yakın olması nedeniyle pre-VİP ETA'da herhangi bir üreme var/yok bilgisinin tek başına güçlü bir ayırt edici değer taşımadığı görülmüştür (Tablo 22).

Tablo 23. Primer kohortta etken saptanan VİP ataklarından elde edilen izolatların dağılımı

İzole edilen etken	n	%
Acinetobacter baumannii	14	31,8
Klebsiella pneumoniae	9	20,5
Pseudomonas aeruginosa	8	18,2
Staphylococcus aureus	8	18,2
Haemophilus influenzae	2	4,5
Streptococcus pneumoniae	1	2,3
Enterobacter aerogenese	1	2,3
Klebsiella oxytoca	1	2,3
Toplam	44	100,0

Not: Etken saptanan 38 VİP atağında toplam 44 izolat elde edilmiş olup, 6 atakta polimikrobiyal üreme mevcuttur.

Tablo 24. VİP ataklarında izole edilen etkenlerin tanısal performans analizi

Etken	TP	FN	FP	TN	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	LR+ / LR-
Acinetobacter baumannii	8	6	1	23	%57,1	%95,8	%88,9	%79,3	13,7 / 0,45
Klebsiella pneumoniae	6	3	5	24	%66,7	%82,8	%54,5	%88,9	3,87 / 0,40
Pseudomonas aeruginosa	5	3	0	30	%62,5	%100,0	%100,0	%90,9	Sonsuz* / 0,38
Staphylococcus aureus	4	4	1	29	%50,0	%96,7	%80,0	%87,9	15,0 / 0,52

Not:Yalnızca etken saptanan 38 VİP atağı değerlendirmeye alınmıştır. *Pseudomonas aeruginosa* için FP=0 olduğu için LR+ teorik olarak sonsuzdur. Polimikrobiyal ataklar nedeniyle bir VİP atağı, etken-bazlı analizde birden fazla mikroorganizma açısından pozitif katkı sağlayabilir. VİP: ventilatör ilişkili pnömoni; TP: gerçek pozitif; FN: yanlış negatif; FP: yanlış pozitif; TN: gerçek negatif; PPD: pozitif prediktif değer; NPD: negatif prediktif değer; LR+: pozitif olabilirlik oranı; LR−: negatif olabilirlik oranı.

Primer kohortta etken saptanan 38 VİP atağından elde edilen 44 izolat içinde en sık izole edilen mikroorganizma *Acinetobacter baumannii* olup tüm izolatların %31,8'ini oluşturmuştur. Bunu sırasıyla *Klebsiella pneumoniae* (%20,5), *Pseudomonas aeruginosa* (%18,2) ve *Staphylococcus aureus* (%18,2) izlemiştir. Daha az sıklıkta *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Enterobacter spp.* ve *Klebsiella oxytoca* izole edilmiştir (Tablo 23).

Etken bazlı tanısal doğruluk analizinde, pre-VİP ETA kültürlerinin *A. baumannii* için sensitivitesi %57,1, spesifitesi %95,8, PPD'si %88,9 ve NPD'si %79,3 olarak bulunmuştur. *K. pneumoniae* için bu değerler sırasıyla %66,7, %82,8, %54,5 ve %88,9; *P. aeruginosa* için %62,5, %100, %100 ve %90,9; *S. aureus* için ise %50,0, %96,7, %80,0 ve %87,9 olarak hesaplanmıştır. Özellikle *A. baumannii, P. aeruginosa* ve *S. aureus* için özgüllük ve pozitif prediktif değerlerin yüksek bulunması, pre-VİP ETA kültüründe bu etkenlerin saptanmasının sonraki VİP atağında aynı etkenin görülmesini güçlü biçimde desteklediğini; buna karşılık tüm etkenlerde sensitivitenin orta düzeyde kalmasının, negatif ETA sonucunun ilgili etkeni dışlamak için yeterli olmadığını göstermektedir (Tablo 24).

Tablo 25. Primer kohortta VİP gelişimine etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi (n=84)

Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz p	OR	%95 GA	Çok Değişkenli Analiz p	OR	%95 GA
Cinsiyet (Ref: Erkek)						
Kadın	0,659	0,824	0,350–1,942	-	-	-
Yaş (Ref: 18–64)						
65–74 yaş	0,530	0,667	0,188–2,362	-	-	-
≥75 yaş	0,285	0,580	0,213–1,575	-	-	-
Yatış Nedeni (Ref: İntrakraniyal cerrahi)						
Abdominal ve diğer cerrahi	0,045	0,256	0,067–0,972	**0,007**	**0,098**	**0,018–0,529**
Dahili	0,267	0,511	0,157–1,670	0,122	0,344	0,089–1,331
Nörolojik	0,511	0,675	0,209–2,177	0,304	0,522	0,151–1,804
YBÜ Kalış Süresi (gün)	0,004	1,077	1,024–1,134	**0,001**	**1,099**	**1,038–1,164**
CKİ (1 puan artış)	0,519	0,954	0,826–1,102	-	-	-
APACHE II (1 puan artış)	0,683	1,014	0,947–1,086	-	-	-
SOFA (1 puan artış)	0,314	1,077	0,932–1,243	-	-	-

GA: Güven aralığı, CKİ: Charlson Komorbidite İndeksi, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi; OR: Odds oranı

Primer kohortta bulunan toplam 84 hasta (43'ü %51,2 VİP gelişen grup) VİP gelişimini etkileyen faktörler yönünde tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelenmiştir. Tek değişkenli analizde $p<0,05$ olan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Model uyumu Hosmer–Lemeshow testi ile değerlendirilmiş olup $p=0,411$ bulunmuştur. Nagelkerke $R^2=0,297$ olup modelin orta düzeyde açıklayıcılığa sahip olduğu görülmüştür. Modelin sınıflandırma doğruluğu

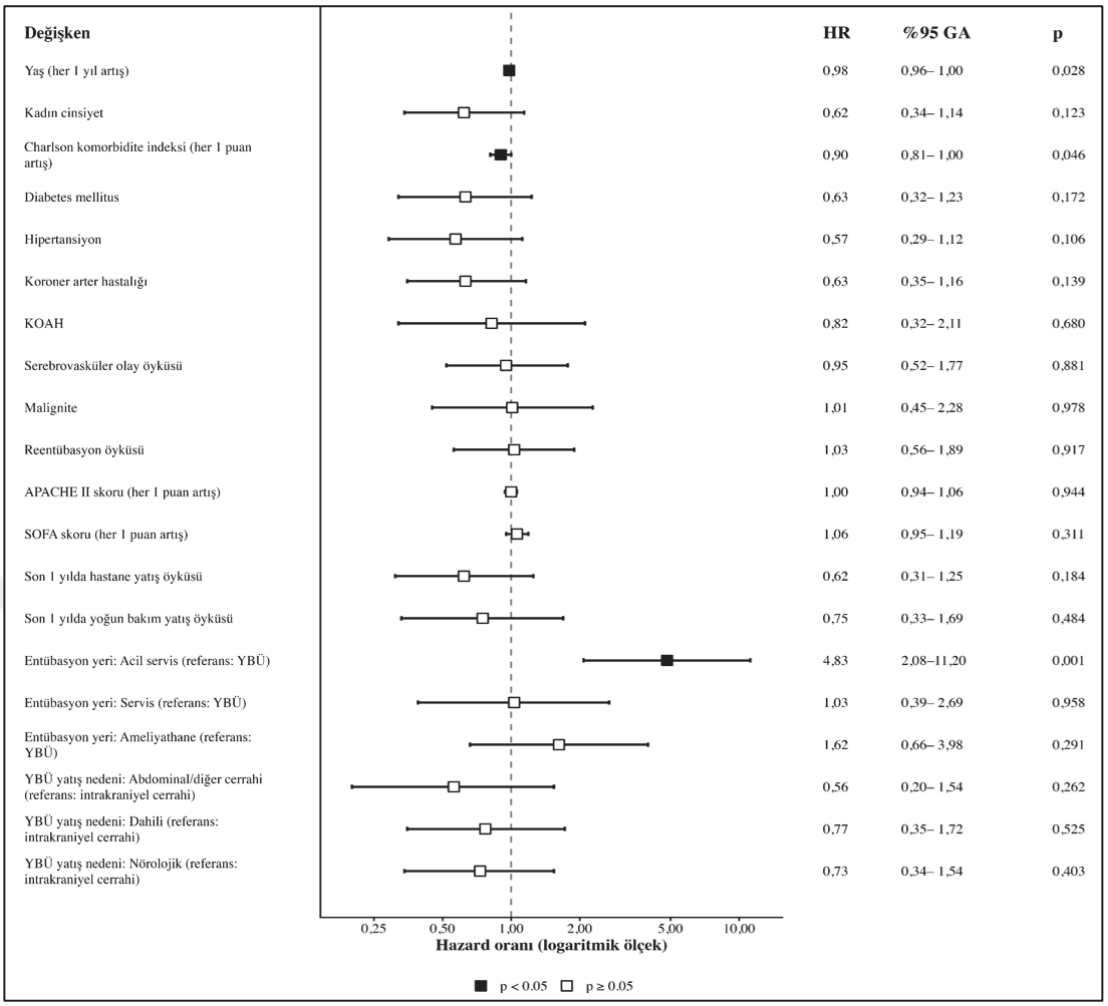
%75,9 olarak hesaplanmıştır. Yoğun bakım kalış süresi ile VİP gelişimi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (OR 1,099; %95 GA 1,038–1,164; p=0,001). Yatış nedenine göre yapılan değerlendirmede, intrakraniyal cerrahi hastalarına kıyasla abdominal ve diğer cerrahi hastalarda VİP gelişme riskinin anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. (OR: 0,098; %95 GA: 0,018–0,529; p=0,007). Dahili ve nörolojik hasta gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p>0,05). Hastaların yatış anındaki APACHE II, SOFA ve Charlson Komorbidite İndeksi değerlerinin VİP gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (p> 0,05) (Tablo 25).

Primer kohortta ilk VİP gelişimine kadar geçen süre için yapılan Cox regresyon analizinde, yaş, Charlson komorbidite indeksi ve entübasyon yeri olarak acil servis değişkenleri anlamlı bulundu. Yaştaki her 1 yıllık artışın ilk VİP gelişim hızı ile ters yönlü ilişkili olduğu görüldü (HR: 0,98; %95 GA: 0,96–1,00; p=0,028). Benzer şekilde, Charlson komorbidite indeksindeki her 1 puanlık artış da ilk VİP gelişim hızında azalma ile ilişkili bulundu (HR: 0,90; %95 GA: 0,81–1,00; p=0,046). Entübasyon yeri açısından değerlendirildiğinde, yoğun bakım ünitesinde entübe edilen hastalar referans alındığında, acil serviste entübe edilen hastalarda ilk VİP gelişim hızı anlamlı olarak daha yüksek saptandı (HR: 4,83; %95 GA: 2,08–11,20; p<0,001). Buna karşılık kadın cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, KOAH, serebrovasküler olay öyküsü, malignite, reentübasyon öyküsü, APACHE II skoru, SOFA skoru, son 1 yılda hastane veya yoğun bakım yatış öyküsü, diğer entübasyon yerleri ve YBÜ yatış nedenleri ile ilk VİP gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 26 ve Şekil 7).

Tablo 26. Primer kohortta ilk VİP gelişimine kadar geçen süre için Cox regresyon analizi (n=84)

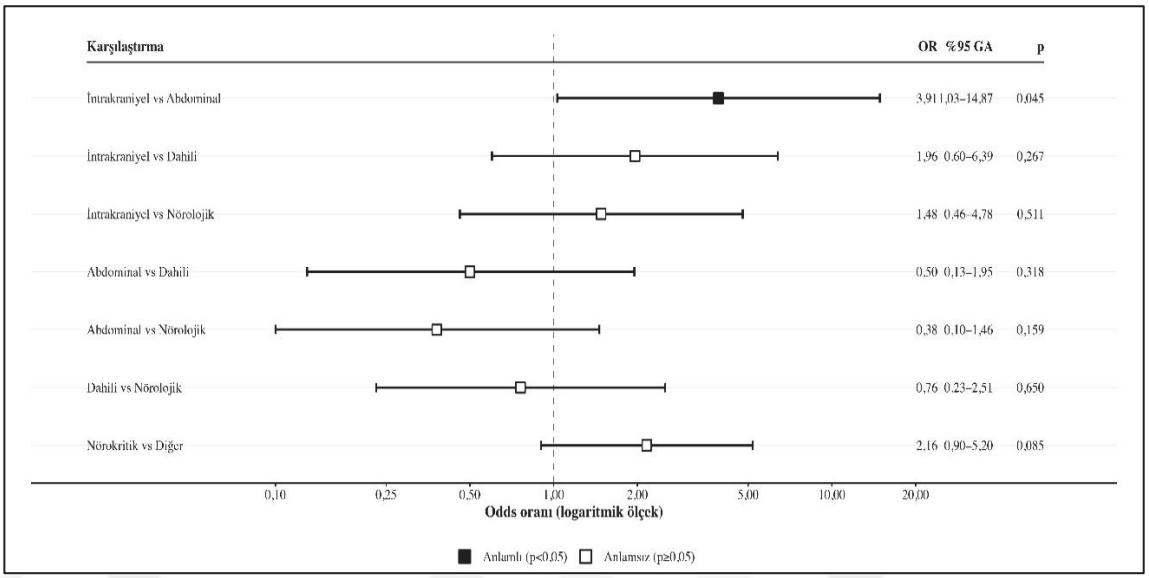
Değişken	HR	%95 GA	P
Yaş (her 1 yıl artış)	0,98	0,96– 1,00	**0,028**
Kadın cinsiyet	0,62	0,34– 1,14	0,123
Charlson komorbidite indeksi (her 1 puan artış)	0,90	0,81– 1,00	**0,046**
Diabetes mellitus	0,63	0,32– 1,23	0,172
Hipertansiyon	0,57	0,29– 1,12	0,106
Koroner arter hastalığı	0,63	0,35– 1,16	0,139
KOAH	0,82	0,32– 2,11	0,680
Serebrovasküler olay öyküsü	0,95	0,52– 1,77	0,881
Malignite	1,01	0,45– 2,28	0,978
Reentübasyon öyküsü	1,03	0,56– 1,89	0,917
APACHE II skoru (her 1 puan artış)	1,00	0,94– 1,06	0,944
SOFA skoru (her 1 puan artış)	1,06	0,95– 1,19	0,311
Son 1 yılda hastane yatış öyküsü	0,62	0,31– 1,25	0,184
Son 1 yılda yoğun bakım yatış öyküsü	0,75	0,33– 1,69	0,484
Entübasyon yeri: Acil servis (referans: YBÜ)	4,83	2,08–11,20	**<0,001**
Entübasyon yeri: Servis (referans: YBÜ)	1,03	0,39– 2,69	0,958
Entübasyon yeri: Ameliyathane (referans: YBÜ)	1,62	0,66– 3,98	0,291
YBÜ yatış nedeni: Abdominal/diğer cerrahi *	0,56	0,20– 1,54	0,262
YBÜ yatış nedeni: Dahili *	0,77	0,35– 1,72	0,525
YBÜ yatış nedeni: Nörolojik *	0,73	0,34– 1,54	0,403

HR, hazard ratio; GA, güven aralığı; YBÜ, yoğun bakım ünitesi; KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Analizde olay olarak ilk ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) gelişimi, başlangıç zamanı olarak entübasyon tarihi esas alındı. VİP gelişmeyen hastalar ETA takibinin sonlanım tarihinde sansürlendi. *YBÜ yatış nedeninde intrakraniyal cerrahi referans alınmıştır.



Şekil 7. Primer kohortta Cox regresyon analizinin forest plot gösterimi

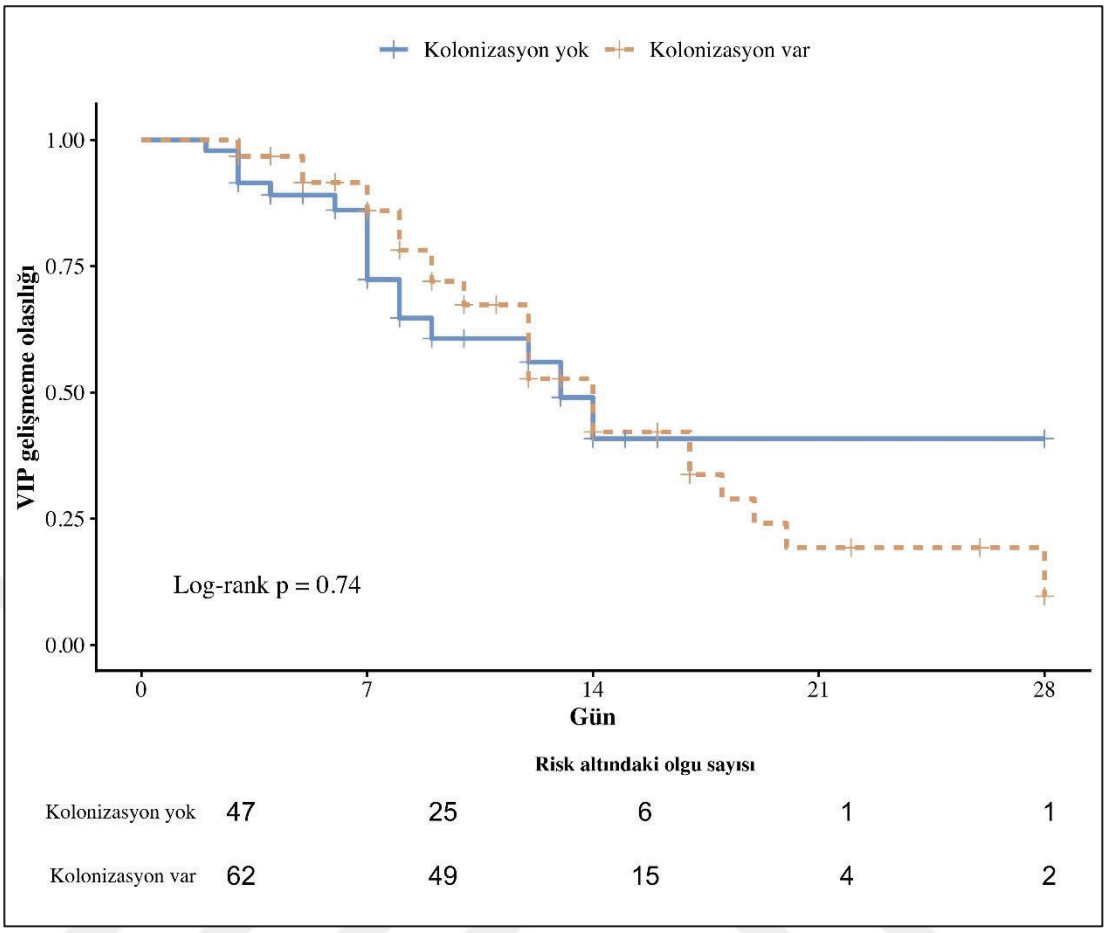
HR, hazard ratio; GA, güven aralığı; YBÜ, yoğun bakım ünitesi; KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı



Şekil 8. Yoğun bakım yatış nedenine göre VİP gelişiminin ikili karşılaştırmalarına ait odds oranlarının forest plot gösterimi

Not: Noktalar odds oranını (OR), yatay çizgiler %95 güven aralığını göstermektedir. Dikey kesikli çizgi OR=1,0 değerini ifade etmektedir. OR>1 olması, karşılaştırmada solda yer alan grubun VİP gelişme olasılığının daha yüksek olduğunu; OR<1 olması ise sağda yer alan grubun olasılığının daha yüksek olduğunu gösterir. Dolu kareler istatistiksel olarak anlamlı karşılaştırmaları ($p<0,05$), boş kareler ise anlamlı olmayan karşılaştırmaları ($p\geq0,05$) göstermektedir. X ekseni logaritmik ölçektedir.

Yoğun bakım yatış nedenlerine göre yapılan ikili karşılaştırmalarda, yalnızca intrakraniyal cerrahi ile abdominal ve diğer cerrahi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. İntrakraniyal cerrahi nedeniyle yatan hastalarda VİP gelişme olasılığı, abdominal ve diğer cerrahi nedenlerle yatan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (OR: 3,91; %95 GA: 1,03–14,87; p=0,045). Buna karşın intrakraniyal cerrahi grubunun dahili ve nörolojik hasta grupları ile karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,267 ve p=0,511). Benzer şekilde abdominal, dahili ve nörolojik gruplar arasındaki diğer ikili karşılaştırmalarda da istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir. Yatış nedenleri klinik benzerlik temelinde yeniden sınıflandırılarak Nörokritik grup (intrakraniyal cerrahi + nörolojik nedenler) ve diğer grup **(**abdominal cerrahi + dahili nedenler) şeklinde iki ana gruba ayrılmıştır. Bu analizde nörokritik hasta grubunda VİP gelişme odds'ı diğer gruba göre yaklaşık 2,16 kat daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. (OR: 2,16; %95 GA: 0,90–5,20; p=0,085) (Şekil 8).



Şekil 9. Kolonizasyon varlığına göre VİP gelişmeme olasılığının Kaplan–Meier analizi

Kaplan–Meier yöntemi ile analiz edilmiş, gruplar log-rank testi ile karşılaştırılmıştır. Kolonizasyon varlığına göre VİP gelişmeme olasılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (**log-rank p=0,74**). Grafik altında ilgili zaman noktalarındaki risk altındaki olgu sayıları gösterilmiştir.

Kolonizasyon varlığına göre oluşturulan Kaplan–Meier eğrileri karşılaştırıldığında, VİP gelişmeme olasılığı bakımından kolonizasyonu olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (log-rank p=0,74). Eğrilerin birbirine yakın seyretmesi, kolonizasyon varlığının bu kohortta ilk VİP gelişim zamanı üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir (Şekil 9).

Tablo 28'de tüm hastaların ETA izlem günlerine göre üreme ve kültür verileri verilmişti.

Tablo 27. Tüm hastaların ETA izlem günlerine göre üreme ve kültür verileri

Hasta No	ETA-0 İlk 24 saat	ETA 1 2-4. günler	ETA 2 5-7. günler	ETA 3 8-10. günler	ETA 4 11-13. günler	ETA 5 14-17. günler	ETA 6 18-21. günler	ETA 7 22-28. günler
1	Üreme yok	*K. pneumoniae, E. coli*						
2	Üreme yok	Üreme yok						
3	Üreme yok	Üreme yok						
4	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok					
5	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	*A. baumannii*	*A. baumannii*		
6	Üreme yok	*A. baumannii*	*A. baumannii*					
7	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	*P. aeruginosa*	Üreme yok	Üreme yok	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*
8	Üreme yok	P. aeruginosa	Üreme yok	Üreme yok	K. pneumoniae	Üreme yok		
9	Üreme yok	Üreme yok						
10	Üreme yok	*S. aureus*	*S. aureus*	Üreme yok	Üreme yok			
11	Üreme yok	Üreme yok	*P. aeruginosa*	Üreme yok				
12	Üreme yok	Üreme yok	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*	*S. aureus*			
13	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	*A. baumannii*				
14	Üreme yok	Üreme yok						
15	Üreme yok	Üreme yok						
16	*E. coli*	Üreme yok						
17	*K. pneumoniae*	Üreme yok						
18	Üreme yok	Üreme yok	*A. baumannii, Proteus sp.*	*A. baumannii*				
19	*K. pneumoniae*	Üreme yok						
20	Üreme yok	Üreme yok	*P. aeruginosa*	Üreme yok	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*	*A. baumannii*	
21	*S. aureus*	*S. aureus*						
22	Üreme yok	Üreme yok						
23	Üreme yok	*A. baumannii*	*A. baumannii*	Üreme yok	Üreme yok			
24	Üreme yok	*E. hormaechei*	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae, E. hormaechei*	*K. pneumoniae, A. baumannii*	*A. baumannii, S. aureus*	*A. baumannii*	
25	Üreme yok	Üreme yok	*A. baumannii*	Üreme yok	Üreme yok	*K. pneumoniae*		
26	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	*A. baumannii*				
27	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*	Üreme yok	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*		
28	Üreme yok	*K. pneumoniae, P. aeruginosa*	*K. pneumoniae*					
29	Üreme yok	Üreme yok	*A. baumannii*					
30	*K. pneumoniae*	*A. baumannii*	*A. baumannii*	*K. pneumoniae, P. aeruginosa*	*K. pneumoniae, P. aeruginosa*			
31	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*				
32	Üreme yok	Üreme yok	*K. pneumoniae*	Üreme yok	Üreme yok			
33	Üreme yok	*A. baumannii*	Üreme yok					
34	Üreme yok	*K. pneumoniae*	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok		
35	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*					
36	Üreme yok	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*				
37	Üreme yok	Üreme yok						
38	*E. hormaechei*	*S. aureus*	Üreme yok	Üreme yok				
39	Üreme yok	*S. aureus*	Üreme yok	*A. xylosoxidans*	Üreme yok	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*	
40	*S. pneumoniae*	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*			

Hasta No	ETA-0 İlk 24 saat	ETA 1 2-4. günler	ETA 2 5-7. günler	ETA 3 8-10. günler	ETA 4 11-13. günler	ETA 5 14-17. günler	ETA 6 18-21. günler	ETA 7 22-28. günler
41	Üreme yok	Üreme yok	*S. maltophilia*					
42	Üreme yok	Üreme yok						
43	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*						
44	Üreme yok	Üreme yok	*K. pneumoniae*					
45	Üreme yok	Üreme yok						
46	Üreme yok	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*			
47	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok				
48	Üreme yok	Üreme yok	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*	Üreme yok		
49	*A. baumannii*	*A. baumannii*						
50	*K. pneumoniae, E. coli*	*K. pneumoniae*						
51	*K. pneumoniae*	*P. aeruginosa*	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae, P. aeruginosa*	*K. pneumoniae, P. aeruginosa*	*K. pneumoniae, P. aeruginosa*		
52	Üreme yok	*K. pneumoniae*	Üreme yok	Üreme yok				
53	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok					
54	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	*K. oxytoca*	Üreme yok	
55	*Bordetella hinzii*	Üreme yok	Üreme yok					
56	Üreme yok	Üreme yok	*A. baumannii*	*A. baumannii*	Üreme yok			
57	*E. hormaechei*	*E. hormaechei*	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	
58	Üreme yok	Üreme yok						
59	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	*K. pneumoniae*	Üreme yok	*P. aeruginosa*		
60	Üreme yok	*P. aeruginosa*	Üreme yok	Üreme yok	*K. pneumoniae, P. aeruginosa*			
61	*P. aeruginosa*	Üreme yok	*S. maltophilia*					
62	Üreme yok	*S. aureus*	*S. aureus*	*S. aureus*				
63	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok		
64	Üreme yok	Üreme yok	*E. hormaechei*					
65	*S. aureus*	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok				
66	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok					
67	Üreme yok	Üreme yok	*P. aeruginosa*	Üreme yok				
68	Üreme yok	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae, P. aeruginosa*				
69	Üreme yok	Üreme yok	*K. pneumoniae*					
70	Üreme yok	Üreme yok						
71	Üreme yok	*A. baumannii*						
72	Üreme yok	*S. aureus*						
73	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*	*A. baumannii*		
74	Üreme yok	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*				
75	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok			
76	*A. baumannii*	Üreme yok						
77	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok				
78	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	*A. baumannii*	*A. baumannii*	Üreme yok
79	Üreme yok	Üreme yok						
80	*P. aeruginosa H. influenzae*	*S. pneumoniae, H. influenzae*	Üreme yok	*P. aeruginosa*				
81	Üreme yok	*K. pneumoniae*	Üreme yok	Üreme yok				
82	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	*S. aureus*				

Hasta No	ETA-0 İlk 24 saat	ETA 1 2-4. günler	ETA 2 5-7. günler	ETA 3 8-10. günler	ETA 4 11-13. günler	ETA 5 14-17. günler	ETA 6 18-21. günler	ETA 7 22-28. günler
83	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok			
84	Üreme yok	*S. aureus*	*S. aureus*	*S. aureus*	*A. baumannii, S. aureus*			
85	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	*Serratia sp.*			
86	*K. pneumoniae*	Üreme yok	Üreme yok					
87	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	*A. baumannii*	*A. baumannii*	
88	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok		
89	Üreme yok	Üreme yok						
90	Üreme yok	Üreme yok	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae, A. baumannii*	*K. pneumoniae*	Üreme yok		
91	*A. baumannii*	*A. baumannii*	*A. baumannii*	*A. baumannii*	*A. baumannii*			
92	*E. coli*	Üreme yok						
93	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	*K. pneumoniae*	*S. aureus*	Üreme yok		
94	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	*A. baumannii*				
95	Üreme yok	*K. pneumoniae*	Üreme yok	*K. pneumoniae*				
96	*S. aureus*	*S. aureus, H. influenzae*	*A. baumannii*	*A. baumannii, E. coli*	Üreme yok	*S. aureus*	*A. baumannii, S. aureus*	*Providencia sp.*
97	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok					
98	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok				
99	Üreme yok	Üreme yok	*K. pneumoniae, A. baumannii*	*A. baumannii*	*K. pneumoniae, A. baumannii*	*K. pneumoniae, A. baumannii*	*A. baumannii*	
100	Üreme yok	Üreme yok	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok
101	Üreme yok	Üreme yok	*K. pneumoniae, A. baumannii*	*A. baumannii*				
102	Üreme yok	*H. influenzae*	Üreme yok					
103	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	*A. baumannii*				
104	Üreme yok	Üreme yok	*A. baumannii*	*A. baumannii*	*A. baumannii*	*A. baumannii*	*A. baumannii*	*K. pneumoniae*
105	Üreme yok	Üreme yok	*S. aureus*	*A. baumannii, S. aureus*	*A. baumannii*	Üreme yok	Üreme yok	
106	Üreme yok	*S. maltophilia*	*E. hormaechei*	*E. hormaechei*	Üreme yok			
107	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*					
108	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	*K. pneumoniae*			
109	Üreme yok	Üreme yok	*K. pneumoniae A. baumannii*	*A. baumannii*	*A. baumannii*	*A. baumannii*	Üreme yok	

5. TARTIŞMA

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), yoğun bakım ünitelerinde invaziv mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda en sık karşılaşılan ve morbidite ile mortalite üzerinde belirgin etkisi olan enfeksiyonların başında gelmektedir. Morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicileri erken tanı ve doğru ampirik tedavi seçimidir (3). Erken tanı ve ampirik tedavi seçimi ise hastanın klinik, radyolojik bulguları ile ülkenin ve hastanenin yerel epidemiyolojik verilerinin birlikte değerlendirilmesini gerektirir (5). Bu çalışmada hastaların yoğun bakım takibi sırasında alınan endotrakeal aspirat (ETA) kültürlerinde üreme durumunun yoğun bakımda yatış gününe göre zamansal ilişkisini yani kolonizasyon sürecini, bu süreçte ortaya çıkan mikrobiyolojik değişimleri ve bu üremelerin sonrasındaki dönemde olası VİP gelişimini öngörme düzeyini kapsamlı biçimde ortaya koymak amaçlanmıştır.

Çalışmamız, üçüncü basamak bir merkez olan hastanemizin genel yoğun bakım ünitesinde altı aylık bir dönemde yürütüldü. Kırk sekiz saatin üzerinde entübe olarak izlenen ve takip süresince en az iki ETA kültürü alınan 109 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 71,67 yıl, Charlson Komorbidite İndeksi ortalaması 6,84, APACHE II ortalaması 18,9 ve SOFA ortalaması 6,67 olarak bulundu. Bu veriler, çalışmamızdaki hasta grubunun ileri yaşlı, komorbidite yükü yüksek, organ disfonksiyonu belirgin ve hastalık şiddeti fazla olan bir popülasyonu yansıttığını göstermektedir. Komorbid hastalıklar arasında en sık hipertansiyon (%67) saptanmış, bunu sırasıyla koroner arter hastalığı (%52,3) ve serebrovasküler olay öyküsü (%41,3) izlemiştir.

Çalışmaya dahil edilen 109 hastanın tümü değerlendirildiğinde, 47 hastada (%43,1) VİP geliştiği görüldü. Yoğun bakım yatışı sırasında pnömonisi bulunan hastaların dışlandığı 84 hastalık primer kohortta ise 43 hastada (%51,2) VİP saptandı. Literatürde VİP sıklığının %9 ile %70 arasında değiştiği, ortalama oranın ise %20-25 civarında olduğu bildirilmektedir (68). Papazian ve arkadaşlarının 2020 yılında yayımladığı derlemede VİP'in hastaların %5-40'ını etkilediği, bu farklılığın ülkeye, yoğun bakım ünitesi tipine ve kullanılan tanı ölçütlerine bağlı olduğu belirtilmiştir (1). Bizim çalışmamızda saptanan VİP oranları genel literatürde bildirilen oranların bir miktar üzerinde olmakla birlikte, Türkiye'den bildirilen bazı çalışmalarla benzerdir.

Tağrıkulu ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %51,36'sında (n=113), Uslu ve arkadaşlarının çalışmasında ise %45,1'inde VİP geliştiği bildirilmiştir (69,70). Çalışmamızdaki hasta grubunun ileri yaşta olması, komorbidite yükünün yüksekliği ve yoğun bakım hastalık şiddet skorlarının orta-yüksek düzeyde bulunması, bu yüksek oranları kısmen açıklayabilir (71).

Hastanemizin İstanbul'daki inme merkezlerinden biri olması nedeniyle yoğun bakımda izlenen hasta popülasyonunda nörolojik hastalıklar ve intrakraniyal cerrahiye bağlı yatışlar dikkat çekmektedir. Hastalarımızın %41,3'ünde serebrovasküler olay öyküsü bulunmakta, yoğun bakım yatış nedenlerinin %27,5'ini intrakraniyal cerrahi, %25,7'sini ise nörolojik nedenler oluşturmaktadır. Ewig ve arkadaşlarının travmatik ve medikal baş yaralanmalı hastalarda yaptığı çalışmada, bu grubun VİP açısından özellikle yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir (7). Bizim çalışmamızda da yatış endikasyonlarının ikili karşılaştırılmasında yalnızca intrakraniyal cerrahi nedeniyle izlenen hastalarda, abdominal ve diğer cerrahi nedenlerle izlenen hastalara kıyasla VİP gelişim odds oranının 3,91 kat artış ile anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. İntrakraniyal cerrahi grubunun dahili ve nörolojik gruplarla karşılaştırılmasında anlamlı fark izlenmemekle birlikte, nörokritik grubun diğer gruplara göre 2,16 kat odds artışı olduğu saptandı. Bu bulgular, özellikle intrakraniyal cerrahi sonrası dönemin VİP açısından özgün bir risk profili oluşturabileceğini düşündürmektedir. Nörokritik popülasyona ilişkin en güçlü güncel çalışmalardan biri olan ENIO çalışmasında, akut beyin hasarlı 1285 hasta analiz edilmiş ve bu hastalarda VİP insidansı %39,5 olarak bildirilmiştir; travmatik beyin hasarı grubunda bu oran %49,5'e kadar çıkmıştır (72). Nörokritik hastalarda VİP gelişimini inceleyen derleme yazılarında ise bu yüksek riskin yalnızca aspirasyon ve uzamış mekanik ventilasyon ile açıklanamayacağı; nörojenik immünsupresyon, sempatik deşarj, akciğer geçirgenliğinde artış, ventilatör ilişkili akciğer hasarı ve bağırsak-akciğer eksenindeki bozulmanın birlikte rol oynayabileceği vurgulanmaktadır (73). Bu nedenle nörokritik hastalarda VİP, primer beyin hasarı sonrası gelişen çok katmanlı sistemik yanıtın bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmamızın dikkat çekici bulgularından biri, takip süresince alınan 456 ETA kültürünün %44,1'inde üreme saptanması ve bu üremelerin önemli bir bölümünün kolonizasyon olarak değerlendirilmesidir. Pozitif kültürlerin yalnızca %9'unun VİP ile

ilişkili olması, alt solunum yolu örneklerinde saptanan mikroorganizmaların büyük kısmının klinik enfeksiyondan çok kolonizasyonu temsil ettiğini göstermektedir. Genç ve arkadaşlarının çalışmasında da 1119 alt solunum yolu örneğinden toplam 1309 mikroorganizma izole edilmiş; bunların 962'si kolonizasyon (%73,5), 347'si etken (%26,5) olarak değerlendirilmiştir (74).Özellikle dirençli Gram negatif bakterilerle kolonizasyonun VİP gelişimi açısından önemli bir rezervuar olduğu akılda tutulmalıdır (75). Lakin yoğun bakım hastalarında kolonizasyonun oldukça sıkça gözlendiği ve her kolonizasyonun enfeksiyona dönüşmediği de göz önünde bulundurulmak durumundadır.

Serimizde *K. pneumoniae* toplam 72 izolat (%31,6) ile en sık kolonizan mikroorganizma olarak saptanırken, *A. baumannii* 60 izolat (%26,3) ile ikinci sırada yer almıştır. Buna karşın VİP ataklarında *A. baumannii* 14 izolat (%29,2) ile ilk sırada, *K. pneumoniae* ise 11 izolat (%22,9) ile ikinci sırada bulunmuştur. Kolonizasyon ile enfeksiyon etkeni olma olasılığının aynı olmadığı, çalışmamızdaki etken dağılımında da açık biçimde görülmektedir. Bu aynı zamanda, *A. baumannii* kolonizasyonunun *K. pneumoniae* kolonizasyonuna kıyasla VİP geliştirme olasılığının daha yüksek olacağı yönünde yorumlanabilir. *K. pneumoniae*, gastrointestinal ve nazofarengeal mukozaları kolonize edebilen; kapsül, fimbria ve siderofor sistemleri sayesinde konakta kalıcılık sağlayan fırsatçı bir patojendir. Özellikle yoğun bakım hastalarında asemptomatik taşıyıcılık ve mukozal kolonizasyon açısından belirgin avantaj taşımaktadır (76). Buna karşılık *A. baumannii*'nin çevresel yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmesi, kuruluğa dayanıklılığı, abiyotik yüzeylerde ve özellikle endotrakeal tüp üzerinde biyofilm oluşturabilmesi, ayrıca çoğu kez çoklu ilaç direnci ile birlikte seyretmesi, bu mikroorganizmayı ventilatör ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonlarında daha invaziv ve persistan bir patojen haline getirmektedir (77). Bu nedenle kolonizasyon sıklığı yüksek olan etken ile enfeksiyon etkeni olarak baskın olan etkenin aynı olmaması beklenebilir.

Entübe hastalarda bakteriyel biyofilm oluşumu patofizyolojide önemli bir yer tutmaktadır. Endotrakeal tüpün iç yüzeyi ve lümeni, entübasyondan kısa süre sonra bakteriler tarafından kolonize edilerek biyofilm gelişimine uygun bir zemin oluşturur (35,36). Gil-Perotin ve arkadaşları, mekanik ventilasyon altındaki hastalarda havayolu kolonizasyonunun çok erken dönemde geliştiğini göstermiştir. Çalışmada hastaların

%87'sinde ETA kültürlerinde üreme, %95'inde ise endotrakeal tüp üzerinde biyofilm saptanmıştır. Sürveyans kültürlerinde pozitiflik ortalama 2,1 gün içinde ortaya çıkmıştır. Ayrıca ETA kültürleri, biyofilm örnekleri ve VİP etkenleri arasında mikrobiyolojik süreklilik bulunduğunu göstermiştir (36). Çalışmamızda da ETA kültür pozitifliğinin entübasyon süresi uzadıkça artış eğilimi göstermesi de bu biyofilm ve kolonizasyon hipotezini desteklemektedir. Entübasyon gününde (ETA-0) kültür pozitiflik oranı %23,9 iken, bu oran izleyen günlerde %37,6 (ETA-1), %51,2 (ETA-2), %57,6 (ETA-3) ve %64,3 (ETA-6) düzeyine yükselmiştir. İlerleyen günlerde takipte kalan hasta sayısının azalması nedeniyle bu artış temkinli yorumlanmalıdır; ancak yine de kolonizasyonun zamanla arttığını göstermesi açısından değerlidir. Bu bulgu, yoğun bakıma yatış sırasında pnömonisi olan ve olmayan hastaların karşılaştırıldığı analizle birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı hale gelmektedir. Nitekim entübasyon gününde alınan ETA örneğinde kültür pozitifliği, yatışta pnömonisi olan hastalarda %52,0 iken pnömonisi olmayanlarda %14,3 bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır; buna karşın entübasyonun 3. gününden itibaren alınan kültürlerde bu fark ortadan kaybolmuştur. Bu durum, entübasyon günündeki pozitifliğin büyük ölçüde hastanın yoğun bakıma kabul anındaki mevcut enfeksiyon yükünü ya da erken dönemdeki yoğun alt solunum yolu kolonizasyonunu yansıttığını; sonraki günlerde artan kültür pozitifliğinin ise daha çok entübasyon süresine bağlı gelişen biyofilm ve trakeobronşiyal kolonizasyonun ortak sonucu olduğunu düşündürmektedir.

ETA kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların genel dağılımı da Gram negatif etkenlerin belirgin baskınlığını göstermektedir. Dicle Üniversitesi'nde 2019 yılında yapılan çalışmada VİP olgularında *A. baumannii* (%42) en sık etken olarak saptanmış, bunu *K. pneumoniae* (%26) ve *P. aeruginosa* (%20) izlemiştir (78). Aynı çalışmada *A. baumannii* izolatlarının %100'ünün yaygın antibiyotiklere dirençli olduğu bildirilmiştir. İzmir'den yapılan yakın tarihli bir çalışmada ise en sık *K. pneumoniae* (%49,4) ve *A. baumannii* (%23,5) rapor edilmiş; 2023-2025 yılları arasında karbapenem direncinin *K. pneumoniae* (%95,2) ve *A. baumannii* (%95,0) için oldukça yüksek olduğu ve yıllar içinde anlamlı değişiklik göstermediği belirtilmiştir (79). Genç ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada da VİP olgularında *A. baumannii* (%61,5) ilk sırada yer almış; bunu *Pseudomonas spp.* (%15,6), *K.*

pneumoniae (%5,9) ve *S. aureus* (%5,3) izlemiştir (74). Aynı çalışmada *A. baumannii*, *Pseudomonas spp.* ve *K. pneumoniae* izolatlarının tümünün çoklu dirençli olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da VİP ataklarında en sık izole edilen etkenler sırasıyla *A. baumannii* (%29,2), *K. pneumoniae* (%22,9), *P. aeruginosa* (%20,8) ve *S. aureus* (%16,7) olmuştur. Bu verilere göre VİP etkenleri içinde *K. pneumoniae* sıklığının son yıllarda artış gösterdiği de ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda *A. baumannii* izolatlalarının tamamının karbapenem dirençli olduğu fakat kolistin direncinin nispeten daha düşük (%14,3) olduğu gözlendi. *K. pneumoniae*'da ise karbapenem direncinin %90,9 ile çok yüksek düzeyde olduğu, bunun yanında kolistin direncinin %36,4 ile *A. baumannii*'ye kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. *K. pneumoniae*'da seftazidim avibaktam direnci %27,3 olarak görüldü, ki bu durum ülkemizde henüz beş yıldır kullanımda olan bu antibiyotiğin geleceği konusunda alarm sinyali oluşturduğu yönünde değerlendirilebilir. Direnç profili açısından bu iki bakteriye kıyasla *P. aeruginosa'*da daha iyi olduğumuz çalışma sonuçlarımızda görülmektedir.

Çalışmamızda VİP gelişmeyen hastalarda ortalama yoğun bakım kalış süresi 20,47 gün iken VİP gelişen hastalarda ise ortalama 36,06 gün olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Mortalite açısından ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca başlangıçta pnömonisi olmayan hasta grubunda yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda, yoğun bakım kalış süresi ile VİP gelişimi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (OR 1,099; %95 GA 1,038–1,164; p=0,001). Bu bulgu, literatür ile uyumlu olarak yoğun bakımda kalış süresi arttıkça VİP gelişme olasılığının arttığını göstermektedir. Karataş ve arkadaşlarının çalışmasında VİP gelişen hastalarda yoğun bakım kalış süresi, VİP gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuş; VİP (+) grupta ortalama 26,7 gün, VİP (-) grupta ise 18,1 gün olarak bildirilmiştir (71). Türkiye'de yapılan bir çalışmada VİP gelişen hastalarda yoğun bakım yatış süresinin anlamlı biçimde uzadığı (15,7 güne karşılık 4,9 gün) ve VİP'e atfedilen ek yatış süresinin ortalama 10,8 gün olduğu gösterilmiştir (59). Bizim çalışmamızda ortalama yatış süresi daha uzun idi ve VİP'e atfedilen ek yatış süresi 15,59 gün bulundu. VİP gelişimindeki risk faktörlerini inceleyen 2025 tarihli güncellenmiş sistematik derleme ve meta-analizde, VİP gelişen hastalarda yoğun bakım kalış süresinin ortalama 12,7 gün daha uzun olduğu bildirilmiştir (80). Çin'de

yapılan 2024 tarihli sistematik derleme ve meta analizde ise VİP gelişen hastalarda yoğun bakım kalış süresinin VİP gelişmeyenlere göre ortalama 7,91 gün daha uzun olduğu, buna karşın ölüm oranlarında anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir (81). Çalışmamızda da mortalite farkı anlamlı değilken yoğun bakım kalış süresi farkının belirgin olması bu açıdan literatürle uyumludur. Bununla birlikte, yoğun bakımda kalış süresi ile VİP arasındaki ilişkinin çift yönlü olabileceği unutulmamalıdır. Bir yandan uzamış yoğun bakım yatışı hastayı ventilatör ilişkili enfeksiyon açısından daha fazla maruziyet altında bırakırken, diğer yandan gelişen VİP'de klinik kötüleşme, ventilatörden ayırmada gecikme ve ek tedavi gereksinimi nedeniyle yoğun bakım süresini daha da uzatabilmektedir. Bu çift yönlü ilişki, yoğun bakım kalış süresinin zaman bağımlı bir değişken olarak değerlendirilmesini gerektirir ve gözlenen ilişkinin nedensel bir risk faktörü olarak yorumlanmasını sınırlamaktadır.

Çalışmamızda 28 günlük Kaplan–Meier sağkalım analizinde, VİP gelişen hastalarda sağkalım olasılığının beklenenin aksine VİP gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı. Bu durum takip edilen hastalarda VİP gelişebilmesi için daha uzun süre ventilatöre bağlı kalmasını ve yoğun bakımda daha uzun süre yatmasını gerektirmesi ile açıklanabilir. Erken dönemde ekstübe olan veya mortalite gelişen hastalarda VİP gelişmesi için öngörülen süreye erişememesi durumu mevcuttur. Bunun sonucunda hastada VİP gelişebilmesi için mortalite gelişmeksizin yoğun bakımda uzun süre entübe olarak takip edilmesinin bir gereklilik olduğu söylenebilir.

Primer kohortta yapılan Cox regresyon analizinde, acil serviste entübe edilme VİP gelişimi ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Yoğun bakımda entübe edilen hastalar referans alındığında, acil serviste entübe edilenlerde VİP gelişim hızı yaklaşık 4,8 kat, daha yüksekti. Bu bulgu, acil serviste entübe edilen hastalarda VİP'in daha erken ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Literatürde Carr ve arkadaşları, acil olarak entübe edilen künt travma hastalarında acil serviste uzamış kalış süresinin pnömoni gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (82). Yakın tarihli bir çalışmada da acil entübasyonun VİP gelişme olasılığını yaklaşık 2,4 kat artırdığı bildirilmiştir (83). Bizim bulgumuz da acil serviste entübe edilen hastalarda riskin arttığını düşündüren literatürle uyumludur. Bununla birlikte, bu sonucun doğrudan yalnızca entübasyon yeri ile açıklanması uygun olmayabilir. Çünkü bizim çalışmamızda acil serviste entübe edilen hastaların çok önemli bir kısmı nörokritik

grupta yer almakta ve bu grupta diğer cerrahi hastalar bulunmamaktaydı. Bu nedenle acil serviste entübasyon, asıl risk faktörü olmasından ziyade, bu entübe olan hastaların nörokritik hastalar olması olarak değerlendirilmelidir. Çünkü bu grup hastaların yukarıda da tartışıldığı gibi hem literatürde hem bizim çalışmamız sonucunda VİP gelişimi açısından risk grubunda olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda trakeal aspirat sürveyans kültürlerinin yoğun bakım pratiğindeki yeri yeniden tartışılmaktadır. Literatürde, yoğun bakım hastalarında trakeobronşiyal kolonizasyonun erken dönemde geliştiği ve VİP patogenezinde bir ara basamak oluşturduğu kabul edilmektedir (6). Fakat, tekrarlayan trakeal aspirat kültürlerinin tek başına tanısal araç olarak kullanılmasının kolonizasyon ile enfeksiyonun karıştırılmasına ve gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına yol açabileceği literatürde vurgulanmaktadır (84). Bununla birlikte, bu kültürlerin tamamen değersiz olmadığı; uygun klinik bağlam içinde yorumlandığında epidemiyolojik izlem ve etken öngörüsü açısından önemli bilgiler sağlayabileceği de belirtilmektedir. Bu yaklaşım, çalışmamızın bulguları ile büyük ölçüde örtüşmektedir.

Literatürle karşılaştırıldığında, çalışmamızda pre-VİP ETA kültürlerinin etkeni öngörme performansının genel eğilimle uyumlu olduğu görülmektedir. Tüm kohortta değerlendirilen 48 VİP atağının 24'ünde (%50,0), primer kohortta ise 44 atağın 23'ünde (%52,3) pre-VİP ETA ile VİP etkeni arasında uyum saptanmıştır. Gerçek etkenin gösterilebildiği 38 VİP atağı esas alındığında, pre-VİP ETA kültürünün doğru etkeni öngörme oranı %60,5 olarak bulunmuştur. Gürsel ve arkadaşlarının 92 hasta üzerinde yaptığı seri ETA sürveyans kültürü çalışmasında başlangıç ETA kültürünün duyarlılığı %12, seri ETA kültürlerinin duyarlılığı ise %44 olarak bulunmuştur(12). Yazarlar, seri kültürlerin etkeni öngörmede başlangıç kültürüne göre daha yararlı olduğunu vurgulamıştır. Depuydt ve arkadaşları sistematik sürveyans kültürlerinin dirençli VİP patojenlerini öngörmede trakeal sürveyans için %69 duyarlılık ve %96 özgüllük sağladığını bildirmiş; bu yaklaşımın uygun antibiyotik tedavisine erken yön verme potansiyelini öne çıkarmıştır(11). Michel ve arkadaşları, BAL ile doğrulanan VİP olgularında pre-VİP ETA kültürünün etkeni %83 oranında öngördüğünü ve buna dayalı ampirik yaklaşımın olguların %95'inde uygun antibiyotik tedavisi sağlayabildiğini bildirmiştir (9). Yağmurdur ve arkadaşlarının çalışmasında rutin ETA kültürleri, tüm VİP olgularında BAL ile saptanan etkeni %56, geç başlangıçlı VİP'te

ise %63 oranında öngörmüştür(85). Bu sonuç, bizim çalışmamızdaki %60,5'lik doğru öngörü oranı ile oldukça benzerdir.

Pre-VİP ETA kültürlerinin etken bazlı performansı değerlendirildiğinde, bu kültürlerin bazı mikroorganizmalar için klinik açıdan daha anlamlı öngörü sağlayabildiği görülmektedir. Çalışmamızda *A. baumannii* için sensitivite %57,1, spesifite %95,8, PPD %88,9 ve NPD %79,3; *K. pneumoniae* için sırasıyla %66,7, %82,8, %54,5 ve %88,9; *P. aeruginosa* için %62,5, %100,0, %100,0 ve %90,9; *S. aureus* için ise %50,0, %96,7, %80,0 ve %87,9 olarak bulunmuştur. Bu bulgular, özellikle *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* için pre-VİP ETA'da saptanan üremenin, sonraki VİP atağında aynı etkenin görülmesi açısından güçlü bir işaret oluşturabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık sensitivitenin tüm etkenlerde orta düzeyde kalması, pre-VİP ETA kültüründe ilgili etkenin saptanmamış olmasının, o mikroorganizmayı sonraki VİP atağında güvenle dışlatamayacağını göstermektedir. Joseph ve arkadaşlarının prospektif kohortunda pre-VİP ETA kültürlerinde saptanan *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve MRSA için pozitif prediktif değerler sırasıyla %88, %83 ve %100 olarak bildirilmiş; bu nedenle yazarlar bu etkenlerin pre-VİP ETA'da görülmesinin ampirik tedavi seçiminde özellikle dikkate alınması gerektiğini vurgulamıştır (86). *A. baumannii* için Malacarne ve arkadaşları, geç başlangıçlı 20 VİP atağının 18'inde, enfeksiyon öncesinde aynı antibiyotik duyarlılık paternine sahip trakeobronşiyal kolonizasyon bulunduğunu; rutin endotrakeal aspirat kültürlerinin sensitivitesinin %90 ve negatif prediktif değerinin %96 olduğunu bildirmiştir (87). Chan ve arkadaşları *S. aureus* açısından burun, orofarenks ve trakeal aspiratı içeren haftalık aktif sürveyans kültürleri yapmış, bunun neticesinde önceki MRSA kolonizasyonunun MRSA-VİP'i öngörmede yüksek özgüllük (%92,0) ve yüksek negatif prediktif değer (%96,7) sağladığı gösterilmiştir (88). Sonuç olarak ETA'nın VİP gelişimi açısından öngörü düzeyindeki literatür farklılıklarının çalışmaların metodolojik farklılıkları, hasta popülasyonu özelliklerine ve hastane florasındaki epidemiyolojik farklılıklara bağlı olabileceği değerlendirilmiştir.

Brusselaers ve arkadaşlarının sistematik derleme ve meta analizinde, alt solunum yolu sürveyans kültürlerinin özellikle çok ilaca dirençli etkenleri öngörmede orta-yüksek doğruluk sağlayabildiği; örnekleme sıklığının haftada ikiden fazla olmasının ve en son sürveyans kültürünün değerlendirilmesinin bu performansı

artırabileceği bildirilmiştir (89). Dray ve arkadaşlarının derlemesinde ise trakeal kolonizasyonun entübasyondan kısa süre sonra başladığı ve zamanla yoğun bakım florasına, özellikle dirençli Gram negatif bakterilere doğru kaydığı vurgulanmıştır (6). Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, düzenli ETA sürveyans kültürlerinin yalnızca mikrobiyolojik bir kayıt değil, aynı zamanda yoğun bakım florasını ve kolonizasyon dinamiklerini izlemeye yardımcı bir araç olduğu anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, bu yaklaşımın tanısal performansı merkez florası, örnekleme protokolü ve VİP tanısında kullanılan yöntemlere göre değişebileceğinden, ETA sürveyans kültürleri tek başına tanısal amaçla değil, klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularla birlikte yorumlanmalıdır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, en az 48 saat mekanik ventilatöre bağlı izlenen hastalarda endotrakeal aspirat kültürlerinde yüksek oranda üreme saptanmış olup, bu üremelerin büyük kısmının kolonizasyonu temsil ettiği gösterilmiştir, yine bu hastalarda VİP gelişim oranı yüksek bulunmuştur. Kolonizasyon etkenleri ile VİP etkenleri arasında farklılık izlenmiş; *Klebsiella pneumoniae* en sık kolonizan etken olmasına rağmen VİP etkenleri içinde *Acinetobacter baumannii* en sık gözlenmiştir.

ETA kültür pozitifliği entübasyon süresi ile artış göstermiştir, bu durum kolonizasyonun zamanla progresyonunu ve biyofilm oluşumunu desteklemektedir. Entübasyon günündeki kültür pozitifliğinin pnömoni tanısı ile yatan hastalarda daha yüksek olması, erken dönemdeki ETA kültür sonuçlarının daha çok mevcut enfeksiyon yükünü yansıttığı, sonraki günlerdeki pozitifliğin ise yoğun bakım kolonizasyon dinamiklerini yansıttığı şeklinde yorumlanabilir.

Pre-VİP ETA kültürlerinin VİP etkenini öngörme oranı %60 düzeyinde bulunmuştur. Bu bulgu, ETA sürveyansının ampirik antibiyotik seçimine katkı sağlayabileceğini, ancak tek başına yeterli olmadığını göstermektedir.

Pre-VİP ETA kültürlerinin etken bazlı analizinde ise öngörü değerinin mikroorganizmaya göre değiştiği görülmüştür. Özellikle *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* için yüksek özgüllük ve pozitif prediktif değerler dikkat çekmiştir. Bu durum, ETA sürveyans kültürlerinin bazı etkenlerde ampirik tedaviye daha anlamlı katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

VİP gelişimi ile yoğun bakım kalış süresi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. VİP gelişen hastalarda yoğun bakım yatış süresi anlamlı olarak uzundur, ancak mortalite açısından anlamlı fark gösterilmemiştir.

Çalışmamızda hasta popülasyonunun önemli bir kısmını oluşturan nörokritik hastalarda VİP gelişim riskinin diğer hasta gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle intrakraniyal cerrahi sonrası izlenen hastalarda VİP gelişim olasılığının belirgin şekilde artmış olması, bu hasta grubunun ventilatör ilişkili enfeksiyonlar açısından özgün bir risk profiline sahip olduğunu düşündürmektedir.

VİP etkenlerinde literatürle uyumlu olarak Gram negatif bakterilerin çok baskın olduğu, yine bu Gram negatif bakterilerde ileri düzey antibiyotik direnci dikkat çekmektedir. Bu durum, yoğun bakımda yerel epidemiyolojiye dayalı ampirik tedavi yaklaşımının önemini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak çalışmamız, ETA sürveyans kültürlerinin yoğun bakım hastalarında kolonizasyon dinamiklerini ve ilgili merkezin florasını izleme açısından önemli bilgiler sağladığını, ayrıca VİP geliştiğinde etken mikroorganizmayı öngörmede belirli bir katkı sunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte yoğun bakım hastalarında kolonizasyon oldukça sık olduğundan ETA kültürleri tek başına tanısal bir araç olarak değerlendirilmemeli; elde edilen veriler, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile birlikte yorumlandığında en yüksek klinik yararı sağlayacağı unutulmamalıdır.

7. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Çalışmanın tek merkezli, örneklem büyüklüğünün nispeten sınırlı olması, elde edilen bulguların genellenebilirliği ve alt grup analizleri için gücünü sınırlandırmaktadır.

Çalışmamızda VİP tanısı klinik ve radyolojik kriterlere dayanmakta olup, BAL gibi kolonizasyon enfeksiyon ayrımında çok değerli olan bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. Ayrıca, kolonizasyon ve enfeksiyon ayrımı klinik kriterlere dayalı yapılmış olup üreyen etkenin yanlışlıkla kolonize veya tam tersi etken olarak sınıflandırılmış olma riski vardır. Yine çalışmamızda PCR gibi moleküler yöntemlerin kullanılması ile duyarlılıkta belirli bir artış oluşabilirdi.

Yoğun bakım kalış süresi zaman bağımlı bir değişken olup hem VİP gelişimini etkileyebilir hem de VİP gelişiminden etkilenebilir, bu nedenle gözlenen ilişkide kesin olarak nedensellikten bahsedilemez.

8. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan, tez danışmanı ve tez yazım sürecine katkısı olan ve gelecekte bilimsel makale olarak yazılırken adının yer alacağı kişiler arasında yazı ile ilgili olarak maddi ve manevi çıkar çatışması yoktur. Çalışma için herhangi bir firmadan maddi destek alınmamıştır. Çalışma, uzmanlık tezi kapsamında yürütülmüştür.

9. KAYNAKLAR

1. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. Intensive Care Med. 2020 May;46(5):888-906. doi:10.1007/s00134-020-05980-0.

2. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J. 2017;50(3):1700582. doi:10.1183/13993003.00582-2017.

3. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzón J, Violi D, Prignoni A, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. European Respiratory Journal. 2006 Jan 1;27(1):158–64. doi:10.1183/09031936.06.00049105.

4. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Soñora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Jul;156(1):196-200. doi:10.1164/ajrccm.156.1.9607030.

5. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016;63(5):e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353.

6. Dray S, Coiffard B, Persico N, Papazian L, Hraiech S. Are tracheal surveillance cultures useful in the intensive care unit? Ann Transl Med. 2018 Nov;6(21):421–421. doi:10.21037/ATM.2018.08.39.

7. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fàbregas N, Hernández C, González J, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(1):188–98. doi:10.1164/AJRCCM.159.1.9803097.

8. Cardeñosa Cendrero JA, Solé-Violán J, Bordes Benítez A, Noguera Catalán J, Arroyo Fernández J, Saavedra Santana P, et al. Role of different routes of tracheal colonization

in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. Chest. 1999 Aug 1;116(2):462–70. doi:10.1378/chest.116.2.462.

9. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gainnier M, Sainty JM, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: A role for routine endotracheal aspirate cultures. Chest. 2005 Feb 1;127(2):589–97. doi:10.1378/chest.127.2.589.

10. Bouza E, Pérez A, Muñoz P, Pérez MJ, Rincón C, Sánchez C, et al. Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: a prospective analysis and the value of surveillance. Crit Care Med. 2003 Jul 1;31(7):1964–70. doi:10.1097/01.CCM.0000084807.15352.93.

11. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, Decruyenaere J, Vandijck D, Claeys G, et al. Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med. 2008 Apr;34(4):675–82. doi:10.1007/S00134-007-0953-Z.

12. Gursel G, Aydogdu M, Nadir Ozis T, Tasyurek S. Comparison of the value of initial and serial endotracheal aspirate surveillance cultures in predicting the causative pathogen of ventilator-associated pneumonia. Scand J Infect Dis. 2010;42(5):341–6. doi:10.3109/00365540903505203.

13. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ulusal Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Tanı Rehberi [İnternet]. Ankara: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2025 [erişim tarihi: 26 Ocak 2026]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/media/attachments/2025/04/30/ulusal-shIe-surveyans-tani-rehberi.pdf

14. World Health Organization. Surveillance of health care-associated infections at national and facility levels: practical handbook [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [erişim tarihi: 2 Şubat 2026]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240101456

15. Centers for Disease Control and Prevention. HAIs: Reports and Data [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2026 Jan 30 [erişim tarihi: 17 Şubat 2026]. Available from: https://www.cdc.gov/healthcare-associated-infections/php/data/index.html

16. Erdem HA, Sipahi OR, Kepeli N, Dikiş D, Küçükler ND, Ulusoy B, ve ark. Ege Üniversitesi Hastanesi'nde hastane enfeksiyonları nokta prevalansı. Mediterr J Infect Microb Antimicrob. 2015;4:12. doi:10.4274/mjima.2015.12.

17. Haque M, McKimm J, Sartelli M, Dhingra S, Labricciosa FM, Islam S, et al. Strategies to Prevent Healthcare-Associated Infections: A Narrative Overview. Risk Manag Healthc Policy. 2020;13:1765. doi:10.2147/RMHP.S269315.

18. World Health Organization. Global report on infection prevention and control 2024 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [erişim tarihi: 9 Ocak 2026]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240103986

19. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al. Health Care–Associated Infections: A Meta-analysis of Costs and Financial Impact on the US Health Care System. JAMA Intern Med. 2013 Dec 9;173(22):2039–46. doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2013.9763.

20. Aydın M, Azak E, Bilgin H, Menekse S, Asan A, Mert HTE, et al. Changes in antimicrobial resistance and outcomes of health care-associated infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021 Aug 1;40(8):1737–42. doi:10.1007/S10096-020-04140-Y.

21. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med. 2014 Mar 27;370(13):1198–208. doi:10.1056/NEJMOA1306801.

22. Blot S, Ruppé E, Harbarth S, Asehnoune K, Poulakou G, Luyt CE, et al. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. Intensive Crit Care Nurs. 2022 Jun 1;70:103227. doi:10.1016/J.ICCN.2022.103227.

23. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units - Annual Epidemiological Report for 2021 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2024 [erişim tarihi: 17 Ocak 2026]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-acquired-intensive-care-units-annual-0

24. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, MacHado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. JAMA. 2020 Apr 21;323(15):1478–87. doi:10.1001/jama.2020.2717.

25. Madran B, Genç Z, Keske Ş, Sargın-Altunok E, Menekşe Ş, Akpınar A, et al. Healthcare-Associated Infection Rates in Türkiye (2014-2023): A Systematic Review and Meta-Analysis. Infectious Diseases & Clinical Microbiology. 2025 Mar 1;7(1):17. doi:10.36519/IDCM.2025.470.

26. Sönmez A, Öztürk ŞB, Abacıgil F, ve ark. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon epidemiyolojisi ve sürveyansı. Hemşirelik Bilimi Derg. 2021;4(1):41-45.

27. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı. Ulusal Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) 2023 Özet Raporu [İnternet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2024 [erişim tarihi: 6 Aralık 2025]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Raporlar/USHIESA_OZET_RAPOR_2023_03.07.2024.pdf

28. Öner Eyüboğlu F, Bacakoğlu F, Akalın H, Edis EÇ, Çiçek C, Ergan B, ve ark. Erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni: tanı ve tedavi uzlaşı raporu [İnternet]. Ankara: Türk Toraks Derneği; 2018 [erişim tarihi: 1 Ocak 2026]. Erişim adresi: https://toraks.org.tr/site/sf/books/pre_migration/4500cdf26926c6f5cc9f197b8f8dfa92639c96046aff8b9866b60be3e001a366.pdf

29. Gündoğdu N, Dikensoy O. Ventilatör ilişkili pnömoni. Toraks Cerrahisi Bülteni. 2014;5(3):170-174. doi:10.5152/TCB.2014.027.

30. Howroyd F, Chacko C, MacDuff A, Gautam N, Pouchet B, Tunnicliffe B, et al. Ventilator-associated pneumonia: pathobiological heterogeneity and diagnostic challenges. Nat Commun. 2024;15(1):6447. doi:10.1038/s41467-024-50805-z.

31. Yenilmez E, Ülçay A, Görenek L, Diktaş H. Yoğun bakım Ünitelerinde gelişen sağlık bakımı ile İlişkili enfeksiyonların güncel tanımları. Journal of Clinical and Analytical Medicine. 2015;6(3):401–4. doi:10.4328/JCAM.2084

32. Kohbodi GA, Rajasurya V, Noor A. Ventilator-Associated Pneumonia [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [updated 2025 Jan; erişim tarihi: 28 Ocak 2026]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507711/

33. Soussan R, Schimpf C, Pilmis B, Degroote T, Tran M, Bruel C, et al. Ventilator-associated pneumonia: the central role of transcolonization. J Crit Care. 2019;50:155-161. doi:10.1016/j.jcrc.2018.12.005.

34. da Silva MEP, de Melo Suica LM, Rodrigues RS, Ramos IVG, Carvalho AG, da Silva Lima NC, et al. Oral cavity colonization by Pseudomonas aeruginosa in patients admitted in the intensive care units (ICUs). Braz J Oral Sci. 2025;24:e257686. doi:10.20396/bjos.v24i00.8677686.

35. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet C, Marie O, Rouveau M, Popoff N, et al. Oropharyngeal or Gastric Colonization and Nosocomial Pneumonia in Adult Intensive Care Unit Patients. 2012 Dec 14;156(5):1647–55. doi:10.1164/AJRCCM.156.5.96-04076.

36. Gil-Perotin S, Ramirez P, Marti V, Sahuquillo JM, Gonzalez E, Calleja I, et al. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. Crit Care. 2012 May 23;16(3). doi:10.1186/cc11357.

37. Driks MR, Craven DE, Celli BR, Manning M, Burke RA, Garvin GM, et al. Nosocomial Pneumonia in Intubated Patients Given Sucralfate as Compared with Antacids or Histamine Type 2 Blockers. New England Journal of Medicine. 1987 Nov 26;317(22):1376–82. doi:10.1056/nejm198711263172204.

38. Ulsamer A, Bonilla S, Pérez-Fernández X, Rello J, Sabater-Riera J. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: old and new mechanisms. Expert Rev Respir Med. 2025 Jul 3;19(7):655–71. doi:10.1080/17476348.2025.2493366.

39. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical Microbiology and Infection. 2012;18(3):268–81. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.

40. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı. Ulusal Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) Özet Raporu 2024 [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2025 Jun 23 [erişim tarihi: 17 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/media/attachments/2025/06/23/ek_ulusal-saglik-hizmeti-ile-Iliskili-enfeksiyonlar-surveyans-agi-ushIesa-Ozet-raporu-2024.pdf

41. Miron M, Blaj M, Ristescu AI, Iosep G, Avădanei AN, Iosep DG, et al. Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia: A Literature Review. Microorganisms. 2024 Jan 1;12(1):213. doi:10.3390/microorganisms12010213.

42. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Feb 15;171(4):388–416. doi:10.1164/rccm.200405-644ST.

43. Kalanuria AA, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. Crit Care. 2014 Mar 18;18(2):208. doi:10.1186/cc13775.

44. Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyeremanteng K, Mehta S, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients-a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2020 Jun 1;46(6):1170–9. doi:10.1007/s00134-020-06036-z.

45. Metan G. Ventilatör ilişkili pnömoni yönetimi [İnternet]. In: Yoğun bakımda güncel konular. 2024 [erişim tarihi: 28 Ocak 2026]. Erişim adresi: https://ghskitap.asyod.org/Dosyalar/GHS/2024/2/92866556-d4d0-4445-9766-68cff3e11119.pdf

46. Wang G, Ji X, Xu Y, Xiang X. Lung ultrasound: a promising tool to monitor ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Crit Care. 2016;20(1):320. doi:10.1186/s13054-016-1487-y.

47. Bouhemad B, Dransart-Rayé O, Mojoli F, Mongodi S. Lung ultrasound for diagnosis and monitoring of ventilator-associated pneumonia. Ann Transl Med. 2018;6(21):418. doi:10.21037/atm.2018.10.46.

48. Mongodi S, Via G, Girard M, Rouquette I, Misset B, Braschi A, et al. Lung ultrasound for early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Chest. 2016;149(4):969-980. doi:10.1016/j.chest.2015.12.012.

49. Cook D, Joseph S, Dodek P, Heyland D, Marshall J, Laszlo C, et al. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. N Engl J Med. 2006;355(25):2619-2630. doi:10.1056/NEJMoa052904.

50. Xu E, Pérez-Torres D, Fragkou PC, Zahar JR, Koulenti D. Nosocomial Pneumonia in the Era of Multidrug-Resistance: Updates in Diagnosis and Management. Microorganisms. 2021 Mar 1;9(3):534. doi:10.3390/microorganisms9030534.

51. Thakur HK, Tarai B, Bhargava A, Agarwal SK, Soni P, Kancharla S, et al. Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia - A Systematic Review and Meta-analysis of Laboratory Techniques. J Pure Appl Microbiol. 2024 Sep 1;18(3):1391–412. doi:10.22207/JPAM.18.3.02

52. Centers for Disease Control and Prevention. Ventilator-Associated Event (VAE) [Internet]. Atlanta (GA): CDC, National Healthcare Safety Network; 2026 Jan 1 [erişim tarihi: 15 Şubat 2026]. Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/10-vae_final.pdf

53. Mo Y, Booraphun S, Li AY, Domthong P, Kayastha G, Lau YH, et al. Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multicentre, individually randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet Respir Med. 2024 May 1;12(5):399–408. doi:10.1016/S2213-2600(23)00418-6.

54. Dominedò C, Ceccato A, Niederman M, Cillóniz C, Gabarrús A, Martin-Loeches I, et al. Predictive Performance of Risk Factors for Multidrug-Resistant Pathogens in Nosocomial Pneumonia. Ann Am Thorac Soc. 2021 May 1;18(5):807–14. doi:10.1513/AnnalsATS.202002-181OC.

55. Steen J, Vansteelandt S, de Bus L, Depuydt P, Gadeyne B, Benoit DD, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: replicating findings, revisiting methods. Ann Am Thorac Soc. 2021;18(5):830-837. doi:10.1513/AnnalsATS.202004-385OC.

56. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. Lancet Infect Dis. 2013 Aug;13(8):665–71. doi:10.1016/S1473-3099(13)70081-1.

57. Karakuzu Z, Iscimen R, Akalin H, Girgin NK, Kahveci F, Sinirtas M. Prognostic Risk Factors in Ventilator-Associated Pneumonia. Med Sci Monit. 2018 Mar 5;24:1321. doi:10.12659/MSM.905919.

58. Sadigov A, Mamedova I, Mammmadov K. Ventilator-Associated Pneumonia and In-Hospital Mortality: Which Risk Factors may predict In-Hospital Mortality in Such Patients? J Lung Health Dis. 2019;3(4):8–12.

59. Karaoglan H, Yalcin AN, Cengiz M, Ramazanoglu A, Ogunc D, Erbay RH, et al. Cost analysis of ventilator-associated pneumonia in Turkish medical-surgical intensive care units. Infez Med. 2010;18(4):248-255.

60. Erbay RH, Yalcin AN, Zencir M, Serin S, Atalay H. Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish University Hospital's Intensive Care Unit: A case-control study. BMC Pulm Med. 2004 Apr 26;4(1):1–7. doi:10.1186/1471-2466-4-3/TABLES/4

61. Muscedere JG, Martin CM, Heyland DK. The impact of ventilator-associated pneumonia on the Canadian health care system. J Crit Care. 2008 Mar;23(1):5–10. doi:10.1016/j.jcrc.2007.11.012.

62. Rosenthal VD, Memish ZA, Bearman G, eds. Guide to Infection Control in the Healthcare Setting: recommendations for the prevention of ventilator-associated pneumonia [Internet]. International Society for Infectious Diseases; 2024 [erişim tarihi: 28 Ocak 2026]. Available from: https://isid.org/guide/hospital/recommendations-for-the-prevention-of-ventilator-associated-pneumonia/

63. Martinez-Reviejo R, Tejada S, Jansson M, Ruiz-Spinelli A, Ramirez-Estrada S, Ege D, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia through care bundles: a systematic review and meta-analysis. J Intensive Med. 2023;3(4):352-364. doi:10.1016/j.jointm.2023.04.004.

64. Asehnoune K, Seguin P, Allary J, Feuillet F, Lasocki S, Cook F, et al. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): A double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2014 Sep 1;2(9):706–16. doi:10.1016/S2213-2600(14)70144-4.

65. Dahyot-Fizelier C, Lasocki S, Kerforne T, Perrigault PF, Geeraerts T, Asehnoune K, et al. Ceftriaxone to prevent early ventilator-associated pneumonia in patients with acute brain injury: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, assessor-masked superiority trial. Lancet Respir Med. 2024 May 1;12(5):375–85. doi:10.1016/S2213-2600(23)00471-X.

66. Ehrmann S, Barbier F, Demiselle J, Quenot JP, Herbrecht JE, Roux D, et al. Inhaled amikacin to prevent ventilator-associated pneumonia. N Engl J Med. 2023;389(22):2052-2062. doi:10.1056/NEJMoa2310307.

67. Klompas M, Branson R, Cawcutt K, Crist M, Eichenwald EC, Greene LR, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2022;43(6):687-713. doi:10.1017/ice.2022.88.

68. Bauer TT, Ferrer R, Angrill J, Schultze-Werninghaus G, Torres A. Ventilator-associated pneumonia: Incidence, risk factors, and microbiology. Semin Respir Infect. 2000;15(4):272–9. doi:10.1053/srin.2000.20938.

69. Tağrıkulu H, Memiş D, ve ark. Yoğun bakım hastalarında ventilatör ilişkili pnömoni insidansının araştırılması. Yoğun Bakım Derg. 2016;14(1):28-38. doi:10.4274/tybdd.30602.

70. Uslu M, Öztürk DB, Kuşçu F, Aslan V, Gürbüz Y, Tütüncü EE, et al. Yoğun bakim ünitesinde yatan hastalarda ventilatörle ilişkili pnömoni gelişmesine etki eden risk faktörleri. KLIMIK Derg. 2010 Dec;23(3):83–8. doi:10.5152/kd.2010.25

71. Karatas M, Saylan S, Kostakoglu U, Yilmaz G. An assessment of ventilator-associated pneumonias and risk factors identified in the Intensive Care Unit. Pak J Med Sci. 2016 Jul 1;32(4):817. doi:10.12669/pjms.324.10381.

72. Battaglini D, Parodi L, Cinotti R, Asehnoune K, Taccone FS, Orengo G, et al. Ventilator-associated pneumonia in neurocritically ill patients: insights from the ENIO international prospective observational study. Respir Res. 2023;24(1):146. doi:10.1186/s12931-023-02456-9.

73. Rodríguez A, Claverias L, Martín-Loeches I, Bertomeu FG, Picó Plana E, Rosich S, et al. Ventilator-associated pneumonia (VAP) in neurocritical patients: the hidden dialog of brain and infection. Biomedicines. 2025;13(12):3112. doi:10.3390/biomedicines13123112.

74. Genç Y, Gürkan Y, Mumcuoğlu İ, Kanyılmaz D, Aksoy A, Aksu N, ve ark. Yoğun bakım hastalarında hastane kaynaklı pnömoni olgularının değerlendirilmesi ve sık görülen bakteriyel etkenlerin antimikrobiyallere dirençlerinin araştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg. 2016;73(4):355-364. doi:10.5505/TurkHijyen.2016.84755.

75. Fontaine C, Armand-Lefèvre L, Magnan M, Nazimoudine A, Timsit JF, Ruppé E. Relationship between the composition of the intestinal microbiota and the tracheal and intestinal colonization by opportunistic pathogens in intensive care patients. PLoS One. 2020;15(8):e0237260. doi:10.1371/journal.pone.0237260.

76. Riwu KHP, Effendi MH, Rantam FA, Khairullah AR, Widodo A. A review: Virulence factors of Klebsiella pneumonia as emerging infection on the food chain. Vet World. 2022 Sep 1;15(9):2172. doi:10.14202/vetworld.2022.2172-2179.

77. Harding CM, Hennon SW, Feldman MF. Uncovering the mechanisms of Acinetobacter baumannii virulence. Nat Rev Microbiol. 2017;16(2):91. doi:10.1038/nrmicro.2017.148.

78. Toksöz V, Yılmaz M. Ventilatör ilişkili pnömoni hastalarından izole edilen mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılıkları. Dicle Med J. 2019;46(4):641-647. doi:10.5798/dicletip.661216.

79. Mermer S. Ventilatör ilişkili pnömonide gram-negatif etken ve direnç paternleri zaman içinde değişiyor mu? Ege Tıp Derg. 2026;65(1):139-148. doi:10.19161/etd.1850365.

80. Ochoa P, Mendoza AR, Molano D, Masclans JR, Parada-Gereda HM. Risk factors and outcomes of ventilator-associated pneumonia: an updated systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2025 Dec 1;25(1). doi:10.1186/s12890-025-03932-2.

81. Li W, Cai J, Ding L, Chen Y, Wang X, Xu H. Incidence and risk factors of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. J Thorac Dis. 2024;16(9):5518-5528. doi:10.21037/jtd-24-150.

82. Carr BG, Kaye AJ, Wiebe DJ, Gracias VH, Schwab CW, Reilly PM. Emergency department length of stay: a major risk factor for pneumonia in intubated blunt trauma patients. J Trauma. 2007 Jul;63(1):9–12. doi:10.1097/TA.0B013E31805D8F6B.

83. Tegegne EM, Chekol Gete B, Demissie DB. Prevalence of ventilator-associated pneumonia and associated factors among intubated adult patients admitted in public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia: a facility-based retrospective study design. Front Med (Lausanne). 2025;12:1500901. doi:10.3389/fmed.2025.1500901.

84. Prinzi AM, Chiotos K. Repeat Tracheal Aspirate Cultures: A Port in the Storm or a Sinking Ship? Pediatr Crit Care Med. 2023 Aug 1;24(8):708–10. doi:10.1097/PCC.0000000000003276.

85. Yagmurdur H, Tezcan AH, Karakurt O, Leblebici F. The efficiency of routine endotracheal aspirate cultures compared to bronchoalveolar lavage cultures in ventilator-associated pneumonia diagnosis. Niger J Clin Pract. 2016 Jan 26;19(1):46–51. doi:10.4103/1119-3077.164327.

86. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: role of colonizers and value of routine endotracheal aspirate cultures. Int J Infect Dis. 2010;14(8):e723-e729. doi:10.1016/j.ijid.2010.02.2248.

87. Malacarne P, Corini M, Maremmani P, Viaggi B, Verdigi S. Diagnostic characteristics of routine surveillance cultures of endotracheal aspirate samples in cases of late-onset ventilator-associated pneumonia due to Acinetobacter baumannii. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007 Jul;28(7):867–9. doi:10.1086/518728.

88. Chan JD, Dellit TH, Choudhuri JA, McNamara E, Melius EJ, Evans HL, et al. Active surveillance cultures of methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a tool to predict methicillin-resistant S. aureus ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2012 May;40(5):1437–42. doi:10.1097/CCM.0b013e318243168e.

89. Brusselaers N, Labeau S, Vogelaers D, Blot S. Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. Intensive Care Med. 2013;39(3):365-375. doi:10.1007/s00134-012-2759-x.