

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ ŞÜPHESİ OLAN
HASTALARDA KANTİTATİF TRAKEAL ASPİRAT KÜLTÜRÜ
İLE KÖR BRONKOALVEOLER LAVAJ KÜLTÜRÜNÜN
TANISAL UYUMU**

Dr. Olcay YAKA

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Melek TULUNAY**

**ANKARA
2011**

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

Ventilatör ilişkili Pnömoni Şüphesi Olan Hastalarda Kantitatif Trakeal Aspirat Kültürü İle
Kör Bronkoalveoler Lavaj Kültürünün Tanısal Uyumunu başlıklı, Dr.Olcay Yaka'ya ait bu
çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24/10/2011

Prof.Dr.Handan CUHRUK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim/Bilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı



Prof.Dr.Melek TULUNAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim/Bilim Dalı

Tez Danışmanı



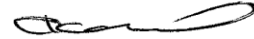
Prof.Dr.Çiğdem DENKER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim/Bilim Dalı

Üye



İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİNİN TANIMI	4
2.2. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	4
2.3. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİNİN ETKENLERİ.....	5
2.4. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİNİN PATOGENEZİ.....	5
2.5. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİDE RİSK FAKTÖRLERİ.....	6
2.6. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİDE KULLANILAN TANI YÖNTEMLERİ	6
2.6.1. Klinik tanı	6
2.6.2. Mikrobiyolojik tanı.....	9
2.7. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİDE AYIRICI TANI	12
2.8. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİDE TEDAVİ.....	12
2.9. SEYİR VE PROGNOZ	14
2.10. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİN ÖNLENMESİ.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
4. BULGULAR	21
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	21

4.2. MİKROBİYOLOJİK KÜLTÜR SONUÇLARI.....	23
4.2.1. Mikroorganizmaların üreme zamanları.....	24
4.2.2. Kır mini-BAL’da üreme ile ilişkili değişkenler	25
4.3. KATETERİN YERLEŞTİĞİ AKCİĞER BÖLGESİ.....	28
4.4. BAL ÖRNEĞİ ALINMASI VE ÖLÇÜMLER	29
4.5. KLİNİK SONUÇ	30
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ.....	36
ÖZET	37
SUMMARY	39
KAYNAKLAR.....	41

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

APACHE II	: Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
CMV	: Cytomegalovirus
CPIS	: Clinical Pulmonary Infection Score
CRP	: C- reaktif protein
EKG	: Elektrokardiyogram
ETA	: Endotrakeal aspirat
FiO ₂	: Fraksiyone inspire edilen oksijen konsantrasyonu
GNB	: Gram negatif basil
KF	: Korunmuş fırça
KKF	: Kör korunmuş fırça
KM-BAL	: Kör mini bronkoalveolar lavaj
IgM	: Immunglobulin M
IgG	: Immunglobulin G
MRSA	: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
PaO ₂	: Arteriyel oksijen basıncı
PCP	: Pneumocystis carinii pnömonisi
PCT	: Prokalsitonin
PNL	: Polimorfonükleer lökosit
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SpO ₂	: Periferik oksijen saturasyonu
VAP-PIRO	: Ventilator-associated pneumonia- predisposition, insult, response, organ dysfunction
VİP	: Ventilatör ilişkili pnömoni

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2.1.	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından sürveyans amacıyla kullanılması önerilen tanı kriterleri	8
Tablo 2.2.	Modifiye klinik pulmoner enfeksiyon skoru (CPIS)	9
Tablo 4.1.	Hastaların demografik verileri ve kabuldeki klinik özellikleri.	21
Tablo 4.2.	Ventilatör ilişkili pnömoni kriterleri	22
Tablo 4.3.	Hastaların hastalık ciddiyet ve pnömoni skorlamaları.	22
Tablo 4.4.	Lökosit, CRP, PCT, HDL değerleri.	23
Tablo 4.5.	Trakeal aspiratta üreyen mikroorganizmaların dağılımı.	23
Tablo 4.6.	Bronkoalveoler lavajda üreyen mikroorganizma dağılımı.	24
Tablo 4.7.	Bronkoalveoler lavajda üreme varlığı ile ilişkiler.	27
Tablo 4.8.	Bronkoalveoler lavajda üreme ile ventilatör ilişkili pnömoni kriterleri ilişkisi.	27
Tablo 4.9.	Bronkoalveoler lavajda üreme ile geldiği klinik.	27
Tablo 4.10.	Bronkoalveoler lavajda üremesi olan hastaların YB'a kabul nedenleri.	28
Tablo 4.11.	Bronkoalveoler lavaj kateterinin dışarıda kalan mesafesi.	30
Tablo 4.12.	Yoğun bakım ve hastane sonuçları	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 3.1.** Kadavra incelemelerinde bronkoalveoler lavaj kateterinin lokalizasyonu 1A sol ana bronşta kateter yerleşimi, 1B sağ ana bronşta kateter yerleşimi17
- Şekil 3.2.** A. Kadavra incelemelerinde trakeotomi kanülünden bronkoalveoler lavaj kateteri ilerletilmesi görülmekte. 2B Bronkoalveoler lavaj kateteri17
- Şekil 3.3.** PA akciğer grafisinde bronkoalveolar lavaj kateter yerleşimi. 3A sol alt lob yerleşimi, 3B sağ alt veya orta lob yerleşimi.....20

1. GİRİŞ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), entübasyon sırasında pnömonisi olmayan veya pnömoninin prodromunda bulunmayan bir hastada trakeal entübasyondan 48 saat sonra ortaya çıkan bir akciğer enfeksiyonudur (1-3). Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde yatarak tedavi edilen kritik hastalarda, özellikle de gelişmekte olan ülkelerin YBÜ'ndeki hastalarda daha sık rastlanan bir hastane kökenli enfeksiyon (4-11) olan VİP'in, hastane, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon süresinde uzama, yüksek mortalite ve morbiditeyi de içeren kötü klinik sonuç ile doğrudan ilişkili olduğu ve sağlık harcamalarında önemli artışa yol açarak ciddi bir ekonomik yük oluşturduğu çok iyi bilinmektedir (12-15). Mekanik ventilasyon yapılan hastalarda incelenen hasta popülasyonu, risk faktörlerinin bulunması ve önlemeye yönelik işlemlerin yapılma derecesine bağlı olarak insidansı %10-30 arasındadır (6). Mortalitesi %24-50 arasında değişmekle beraber yüksek riskli patojenlerle geliştiğinde %76'ya kadar çıkabilir (5). Bu kısmen önlenabilir komplikasyonun insidansı ile mortalite ve morbiditesini azaltmak için çeşitli stratejiler kullanılmakta, yeni aygıtlar geliştirilmekte ve çeşitli uluslararası cemiyetler tarafından önlemeye ve tedaviye ilişkin çeşitli kılavuzlar hazırlanmaktadır. Tüm bunlar VİP'in insidansında azalma oluşturmaya karşın, ne yazık ki VİP'in mortalitesinde beklenen azalmaya neden olamamıştır. Bunun en önemli nedenlerinden birkaçı, VİP'e yatkınlığa yol açan tetikleyici faktörler ile komorbiditelerin de mortaliteye katkıda bulunması, yoğun bakımda tedavi edilen hastaların aşırı derecede heterojen olması ve VİP tanısında kullanılabilecek altın bir standartın hala bulunmamasıdır (16).

Günümüzde mortalitenin en güçlü belirleyicisinin, ampirik antibiyotik tedavisinin uygunluk ve yeterliliği ile VİP tanısı ile tedaviye başlanması arasında geçen süre olduğuna dair sağlam kanıtlar mevcuttur (17,18). Bu nedenle VİP'te erken tanı yaşamsal öneme sahiptir ve tanı klinik bulguların kültürlerden elde edilen mikrobiyolojik verilerle korelasyonunu gerektirir. Ventilator ilişkili pnömoniden

şüphe edilmesini gerektiren klinik bulgular genellikle, 48 saatten uzun süreli ventilatör bağımlılığı, akciğer grafisinde yeni veya inatçı infiltratların saptanması ve şu klinik bulgulardan en az ikisinin olmasıdır (38°C 'den yüksek vücut sıcaklığı, lökositöz veya lökopeni ve aşırı veya pürülan nitelikli sekresyon, oksijenasyonda bozulma) (2,19,20). Bunlara ilave olarak plevral sıvı veya trakeal sekresyonlarda aynı mikroorganizmanın izolasyonu, tercihen pozitif bronkoalveolar lavaj kantitatif kültürü [$>10^4$ koloni oluşturan birim (kob/mL)] veya pozitif trakeal aspirat kantitatif kültürü ($>10^5$ kob/mL) olması da öngörülür (2,19-22). Son yıllarda, klinik tanının özgüllüğünün artırılması için klinik, radyografik, fizyolojik ve mikrobiyolojik verileri tek bir sayı içinde birleştiren klinik pulmoner enfeksiyon skoru (Clinical Pulmonary Infection Score:CPIS) adı verilen bir skarlama sistemi de geliştirilmiştir (23). Skorun >6 olmasının, bronkoskopik ve nonbronkoskopik BAL örneğinin kantitatif kültürü ile doğrulanan pnömoni ile iyi bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (23). Orijinal CPIS skarlama sisteminde mikrobiyolojik veriler olduğundan kültür sonuçlarına dayanmayan bir modifiye CPIS skoru da geliştirilmiştir (24) ve günümüzde daha çok bu skarlama yöntemi kullanılmaktadır.

Ventilatör ilişkili pnömonide mikrobiyolojik verilerin elde edilmesinde kullanılan yöntemler için kesin uzlaş ve bir referans standartı saptanmamış olduğundan optimal yöntem arayışı devam etmektedir. Solunum yolu örneklerinin elde edilmesinde araştırma alanında kullanılan en yaygın yaklaşım invazif yöntemlerle örnek toplanması iken klinik arenada en noninvazif yöntem olan endotrakeal aspirat (ETA), kolay yapılabilmesi ve ucuz olması nedeni ile hala en çok kullanılan yöntem olmaya devam etmektedir. Ancak, ETA'nın orofaringeal flora ile kontamine olması tanısal değerini sınırlamaktadır (25). Daha invazif yöntemlerden olan ve bronkoskopi eşliğinde yapılan BAL veya korunmuş fırçalama (KF) örneği potansiyel patojenik mikroorganizmalar ile kolonize üst hava yolları, işlem sırasında çaprazlandığı için kültürün yanlış yorumlanmasını önler ve ayrıca hasta olduğu düşünülen bölgeden de örnek alınabilmesine olanak sağlar (26). Üstelik bu yöntemler ile alınan solunum yolu örneklerinin, kantitatif kültürlerinin kolonizasyon ve enfeksiyon ayırımının daha iyi yapılmasını sağladığı kabul edilmektedir (27).

Son yıllarda fiberoptik bronkoskopi ile örneklemenin, bronkoskopun 24 saat hazır bulunmasını gerektirmesi, bronkoskopi konusunda deneyim istemesi, çeşitli yan etkilerinin olması ve yüksek maliyeti nedeni ile daha ucuz ve daha az invazif alternatifleri geliştirilmiş ve bu bağlamda da özel olarak yapılmış kateterler ile kör non-bronkoskopik bronşial örnekleme, bir teleskopik kateter kullanılarak kör mini BAL (KM-BAL) ve kör korunmuş fırça (KKF) ile örnekleme yapılmaktadır (26,27). Kör invazif yöntemlerin metodolojileri ile ilgili henüz tam bir standartizasyon mevcut değildir ve yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar bildiren çalışmaların sonuçları birbirleri ile tutarsızdır. Bununla beraber KM-BAL'ın duyarlılığının %63-%100 arasında değiştiği ve kör yöntemlerin VİP tanısında bronkoskopik örnekleme yöntemlerine iyi bir alternatif olabileceğini gösteren çalışmalar (28-32) yanında KM-BAL'ın bronkoskopik BAL'a kıyasla daha iyi tolere edildiğini gösteren çalışmalara da rastlanmaktadır (33). Bu yüzden kör yöntemlerin geçerliliği henüz post mortem çalışmalarla desteklenmemiş olsa da 24 saat boyunca istendiğinde bronkoskop temin edilemeyen yoğun bakımlarda, bu yöntemlerin kullanılması uygun gibi gözükmektedir.

Bu prospektif çalışma, YBÜ'de invazif mekanik ventilasyon yapılan ve VİP şüphesi olan hastalarda birincil olarak, ardışık olarak alınan iki nonbronkoskopik örnekleme yöntemi olan ETA ile KM-BAL'ın mikrobiyolojik tanıdaki yerlerinin ve birbirleri ile olan uyumlarının saptanması ve ayrıca kültür sonuçlarını etkileyen faktörlerin (CPIS>6 olmasını da içeren) belirlenmesi amacı ile yapılmıştır. Çalışmanın ikincil amacı ise KM-BAL yönteminin uygulanmasına ilişkin özelliklerin (örnek alınması sırasında teleskopik kateterlerin yerleşim yeri, kateter yerleştirilmesi sırasında dirençle karşılaşma mesafesi, hesaplanan mesafeden önce dirençle karşılaşma oranı, yeterli örnek toplanması için gereken instilasyon sıvısının miktarı, yerleşim sırasında karşılaşılan güçlükler ve komplikasyonlar) saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİNİN TANIMI

Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen hastalar hastane enfeksiyonlarına karşı büyük risk altındadır. Bu enfeksiyonların en önemlilerinden biri VİP'dir. Ventilator ilişkili pnömoni, entübasyon sırasında pnömoni tablosu olmayan veya pnömoni gelişmekte olduğunu destekleyen klinik bulguları olmayan hastalarda, entübasyondan en az 48 saat sonra gelişen pnömonidir (2,3,6). Ventilator ilişkili pnömoni, başlangıç süresine göre erken ve geç başlangıçlı VİP olmak üzere ikiye ayrılır. Entübasyonu izleyen 96 saat içinde gelişen pnömoniye erken başlangıçlı, 96 saatten sonra gelişen pnömoniye ise geç başlangıçlı VİP adı verilir (2,34).

2.2. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Entübasyon ve mekanik ventilasyon yapılan hastalarda görülen bir hastane kökenli pnömoni olan VİP'in insidansı %10-30 arasında değişir (6). Mortalitesi %24-50 arasında değişmekle beraber yüksek riskli patojenlerle geliştiğinde %76'ya kadar çıkabilir (8). Ventilator ilişkili pnömoniye bağlanan mortalitenin iç hastalıkları hatalarında cerrahi hastalardan daha yüksek olduğu ve VİP ölüm riskini ciddi derecede artırdığını (mutlak risk artışı: %5.8) gösteren kanıtlar mevcuttur (35).

Ventilatör ilişkili pnömoni, entübe hastaların % 9-27'sinde gelişir ve yoğun bakım hastalarında hastane kökenli enfeksiyon epizotlarının neredeyse %90'ı mekanik ventilasyon sırasında ortaya çıkar (2,8,14). Ventilator ilişkili pnömoni yoğun bakım ve hastanede kalış süresini uzatır. Ülkemizde yapılan araştırmalar ventilator tedavisi yapılan hastaların %28-85'inde VİP geliştiğini göstermektedir. Riske bağlı hız olarak ifade edildiğinde ise 1000 ventilator gününe 16.4 pnömoni atağı düşer. Ventilator ilişkili pnömoni

gelişmesi mekanik ventilasyon süresini ortalama 10 gün, YBÜ’nde kalış süresini ise 6.5 gün uzatır (36-39).

2.3. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİNİN ETKENLERİ

Erken başlangıçlı VIP’e yol açan mikroorganizmalar genellikle *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia* ve *Haemophilus influenzae* gibi toplum kökenli mikroorganizmalar iken geç başlangıçlı VIP’e yol açan mikroorganizmalar *Pseudomonas aeruginosa*, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella* türleri ve *Acinetobacter baumannii* gibi hastane patojenleridir (2,40,41).

Pnömoniye neden olan mikroorganizmalar hastanın kendi florasından, çevresel kaynaklardan, diğer hastalardan, ziyaretçilerden, hastane çalışanlarından köken alabilir. Pnömoniye neden olan ajanların dağılımı farklı hastaneler, farklı hasta popülasyonları ve uygulanan tanısal yöntemlerine göre farklılık gösterebilir. Son 10 yılda çoklu ilaç direnci olan *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* gibi mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlarda belirgin bir artışa rastlanmaktadır.

2.4. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİNİN PATOGENEZİ

Hastane kökenli pnömoninin patogenezi konak ile mikroorganizma arasındaki direkt ilişkilerle bu dinamikleri kolaylaştıran epidemiyolojik değişkenleri içerir. Gram negatif basillerle orofarenks veya trakeobronşiyal kolonizasyon, mikroorganizmaların konağın epitel hücrelerine yapışması ile başlar. Yapışma, mikroorganizma ile ilişkili birçok faktörden etkilenir. Bunların başlıcaları pili varlığı, silya, kapsül, elastaz veya müsinaz üretimi ile pH gibi faktörlerdir. Bakteriyel kolonizasyonu olan yoğun bakım hastalarında pnömoni riski diğerlerinden 6-20 kat daha fazladır (5,42). Bakteriler orofaringeal mikroorganizmaların aspirasyonu, bakteri içeren aerosollerin inhalasyonu ile, daha az oranda da farklı bir vücut alanından hematogen yolla solunum yollarına ulaşır (2). Ancak yoğun bakım hastalarında pnömoni genellikle nazal, orofaringeal veya gastrik floranın aspirasyonuna bağlı olarak gelişir ve ofarinkste kolonize olan ve

patojenik mikroorganizmaları taşıyan sekresyonların mikroaspirasyonlar ile alt solunum yollarına ulaşmasının hastane kökenli pnömoni gelişiminde en önemli mekanizmalardan biri olduğu kabul edilir (2).

2.5. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİDE RİSK FAKTÖRLERİ

Ventilatör ilişkili pnömoni için bazı hasta gruplarının risk altında olması dışında konakla ilişkili faktörler, çevresel veya farmakolojik faktörler de pnömöni gelişme eğilimini artırır (43). Bu faktörlerin bilinmesi VIP'in önlenmesine yönelik stratejilerin belirlenmesi ve tedavi protokollerinin düzenlenmesine yardım eder (20). Ventilator ilişkili pnömoni için tanımlanmış risk faktörleri arasında; önceden veya devam eden antibiyotik kullanımı, entübasyon, >60 yaş, torakoabdominal cerrahi, malnütrisyon, dental plak, şiddetli yanıklar, Glasgow koma skoru <9, supin vücut pozisyonu, kas gevşetici kullanımı, ağır sedasyon, enteral beslenme, sigara kullanımı, altta yatan akciğer hastalığının olması, şok, gastrik pH'yı yükselten tedaviler, hastalık şiddeti (APACHE II skoru >16), malignite, immun süpresyon, transplantasyon yapılması sayılabilir (2,10,20). Bu risk faktörlerinin yoğun bakım ekipleri tarafından bilinmesi ve önlenmeye çalışılması VIP insidansının azaltılmasında son derece önemlidir.

2.6. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİDE KULLANILAN TANI YÖNTEMLERİ

2.6.1. Klinik tanı

Ventilatör ilişkili pnömoninin klinik bulguları nonspesifiktir ve maalesef tanıda kullanılabilecek patognomonik bir belirti ve bulgu mevcut değildir (20). Ateş, nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, balgam oluşumu, hipoksemi ve lökositoz gibi VIP'in klinik tanısında dikkate alınan bulgu ve belirtiler pulmoner emboli, konjestif kalp yetmezliği ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'nda da ortaya çıkabilen belirti ve bulgulardır (2,20). Benzer şekilde akciğer grafisinde saptanan infiltratlar veya konsolidasyon gibi bulgular da yalnızca pnömöniye özgü değildir ve konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli, pulmoner hemoraji veya ARDS'de bu bulgulara rastlanabilir (2,20).

Ventilatör ilişkili pnömoniden şüphe edilmesini gerektiren klinik bulgular genellikle, 48 saatten uzun süreli ventilatör bağımlılığı ile şu sayılardan en az ikisinin mevcut olmasıdır:

- Ateş (vücut sıcaklığında 1°C'dan daha fazla yükselme veya vücut sıcaklığının >38.3°C olması)
- Lökositoz (lökosit sayısında %25 artma veya lökosit sayısının $10.0 \times 10^9/L$ 'den büyük olması) veya lökopeni (lökosit sayısında %25 azalma veya lökosit sayısının $5 \times 10^9/L$ 'den düşük olması)
- Pürülan trakeal sekresyon (her alanda 25'den fazla nötrofil olması).

Ek olarak, aşağıdaki kriterlerden bir ya da daha fazlası da bulunmalıdır:

Akciğer grafisinde yeni veya inatçı infiltratların saptanması, trakeal sekresyonlarda ve plevral sıvıda aynı mikroorganizmanın identifikasyonu veya radyolojik kaviteasyon veya pnömoninin histopatolojik olarak gösterilmesi ve bronkoskopik bronkoalveolar lavaj (BAL) ile elde edilen sekresyonların pozitif kültürü [$>10^4$ koloni oluşturan birim (cfu)/mL] (21).

Sürveyans amacı ile “Centers for Disease Control and Prevention (CDS)” tanı kriterleri kullanılabilir (Tablo 1) (44). Ventilatör ilişkili pnömoni şüphesi olan hastalarda modifiye CPIS'in kullanılması da tanıya yardım eder (Tablo 2). Bu hastalarda CPIS'in 6'nın üzerinde bulunması pnömoni olasılığını güçlendirir (23, 24). Pugin ve ark. tarafından geliştirilen orijinal CPIS, vücut sıcaklığı, lökosit sayısı, trakeobronşial sekresyonların hacmi ve görünümü, oksijenasyon, akciğer grafisindeki bulgular ve trakeal aspirat kültürünü kombine ederek skorlar (23). Solunum yolu örneğinin kültür sonucunun gelmesini beklememek için modifiye skorda bu parametre skorlamaya dahil edilmemiştir (24). Klinik enfeksiyon skoru tedavinin değerlendirilmesinde de öneme sahiptir.

Tablo 2.1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından sürveyans amacıyla kullanılması önerilen tanı kriterleri (44).

1. Fizik muayenede raller veya perküsyonda matite bulunması ve aşağıdakilerden birinin olması: • Hastanın pürülan balgam çıkarmaya başlaması veya balgamın niteliğinde değişiklik olması • Kan kültüründe mikroorganizmanın izole edilmesi • ETA, KF veya biyopsi ile alınan örnekte patojen izolasyonu
2. Akciğer grafisinde yeni veya progressif infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral efüzyon saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin olması: ○ Pürülan balgam veya balgamın niteliğinde değişme ○ Kan kültüründe mikroorganizma saptanması ○ ETA, KF veya biyopsi ile alınan örnekte patojen izolasyonu ○ Solunum sekresyonlarından virusun izolasyonu ya da viral antijenlerin saptanması ○ Patojene özgü IgM antikorlarının saptanması veya ardışık iki serumda IgG antikorlarının dört kat artmış olması Histolojik olarak pnömoninin gösterilmesi

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında kullanılabilecek altın standart tanısal bir yöntem henüz mevcut değildir. Tanısal işlemler, ampirik antibiyotik tedavisi başladıktan sonra prognozun değerlendirilmesi ve uygun antibiyotik değişikliği yapabilmesinde önem taşır. İnvaziv yöntemlerin kullanılacağı olgularda hangi yöntemin kullanılacağının seçimi; klinisyenin deneyimi, laboratuvar olanakları ve deneyimi, maliyet-yarar hesabı ve altta yatan hastalığa göre değişir.

VİP’te klinik yaklaşıma göre bakteriyolojik yaklaşımın kullanılmasının, 14 günlük mortalite oranlarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Uygun antibiyotik tedavisinde gecikme, mortaliteyi arttıracığından klinik olarak stabil olmayan hastalarda tanısal girişimler geciktirilmemelidir.

Tablo 2.2. Modifiye klinik pulmoner enfeksiyon skoru (CPIS) (24)

Kriter	Aralık	Skor
Vücut ısısı		
	≥ 36.5 ve ≤ 38.4	0 puan
	≥ 38.5 ve ≤ 38.9	1 puan
	≥ 39 ve ≤ 36	2 puan
Kan lökosit sayısı		
	≥ 4000 ve ≤ 11.000	0 puan
	< 4000 ve > 11.000	1 puan
	Bant formu $\% \geq 50$	İlave 1 puan
Trakeal sekresyon		
	Yok	0 puan
	Var, fakat pürülan değil	1 puan
	Pürülan sekresyon varlığı	2 puan
Oksijenasyon= $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)		
	> 240 veya ARDS	0 puan
	≤ 240 ve ARDS yok	2 puan
Akciğer grafisi		
	İnfiltrasyon yok	0 puan
	Diffüz (veya yama) infiltrasyon	1 puan
	Lokalize infiltrat	2 puan

2.6.2. Mikrobiyolojik Tanı

Ventilatör ilişkili pnömoninin mikrobiyolojik tanısı için solunum yolu örnekleri aşağıda sıralanan çeşitli yöntemler ile elde edilebilir.

2.6.2.1. Derin trakeal aspirat (endotrakeal aspirat)

Sık kullanılan, kolay, hızlı, günün her saatinde uygulanabilen ucuz noninvazif bir örnekleme yöntemidir. Dezavantajı tanısal değerinin sınırlı olmasıdır. Ayrıca, kantitatif olmayan kültür yöntemlerinin kullanılması durumunda kolonizasyon ile ilişkili yalancı pozitifliklere neden olarak gereksiz antibiyotik kullanımının artmasına neden olabilir. Özellikle ampirik antibiyotik tedavisine karar verme döneminde

trakeal aspirat örneğinin Gram boyasının sonuçları yararlı olabilir. Tipik olarak kantitatif kültür, invazif testlerle elde edilen mikroorganizmaların saptanmasını sağlar ve bu yüzden de yüksek duyarlılığa sahiptir (20). Çoğu kez ETA kültüründe patojenik olmayan mikroorganizmalar da ürediğinden işlemin pozitif prediktif değeri azalır. Yakın zamanda (72 saat içinde) antibiyotiklerde değişiklik yapılmamış hastalarda, negatif kantitatif ETA kültürü (bakteri veya inflamatuvar hücre olmayışı) VIP için güçlü negatif prediktif (%94) değere sahiptir ve ateş nedeni olarak farklı kaynakların araştırılmasını gerektirir (2,20). Trakeal aspirat kantitatif kültüründe pnömoni tanısı için anlamlı eşik değer $>10^5$ - 10^6 kob/mL'dir (2,20,26). Genel olarak çok yüksek duyarlılığa (>90), fakat düşük özgüllüğe (%15-40) sahip kalitatif kültürden farklı olarak ortalama %76 duyarlılık ve %75 özgüllüğe sahiptir (2,45). Bu yüzden pnömoni tanısında kantitatif kültür, kalitatif kültürden daha az duyarlı olmakla birlikte çok daha özgüldür. Daha düşük olan eşik değer genellikle antibiyotik alanlarda kullanılır.

Eşik değer $>10^5$ kob/mL olduğunda yöntemin duyarlılığı %70, özgüllüğü %72'dir. Bununla birlikte $>10^6$ kob/mL eşik değerinde pnömoni varlığı için üreme saptanırsa duyarlılığı %38-82 ve özgüllüğü %72-85 arasında değişir (45).

2.6.2.2. Kör mini BAL

Son yıllarda en çok başvurulanan kör yöntemlerden biridir ve korunmuş ya da korunmamış kateterler kullanılarak, farklı miktarlarda sıvı instilasyonu yapılarak kullanılmıştır (46,47). Bronkoskopi kullanılmaksızın yapılan kör mini BAL işleminde, korunmalı aspirasyon kateteri, entübasyon tüpü içinden distal hava yollarına bir dirençle karşılaşılıncaya kadar körlemesine ilerletilir. Daha sonra iç kanül, koruyucu kılıfı içinden ileriye doğru tekrar ilerletilir ve dirençle karşılaşıldığında serum fizyolojik verilip tekrar geriye aspire edilerek örnek toplanır. Kör mini BAL'ın duyarlılığı %63-%100, özgüllüğü %66-96 arasında değişir ve kör yöntemlerin VIP tanısında bronkoskopik örnekleme yöntemlerine iyi bir alternatif olabileceğini gösteren çalışmalar (28-32) yanında KM-BAL'ın

bronkoskopik BAL'a kıyasla daha iyi tolere edildiğini gösteren çalışmalara da rastlanmaktadır (33).

2.6.2.3. Non-bronkoskopik korunmuş fırçalama

Bronkoskopisiz KF işleminde de benzer şekilde, çift lümenli kateter, entübasyon tüpü içinden, ileride distal hava yollarında takılma hissedilinceye kadar ilerletilir. Daha sonra içerideki korunmalı fırça çıkarılıp fırçalama yapılır. Fırça tekrar geriye çekilip, kateter dışarıya alınır. Fırçanın ucu steril yöntemlerle kesilip, 1 mL serum fizyolojik içinde laboratuvara gönderilir. Nonbronkoskopik KF'nın duyarlılığının %58-86 ve özgüllüğünün %71-100 olduğu saptanmıştır (20, 32).

2.6.2.4. Bronkoskopik bronkoalveoler lavaj (BAL)

BAL işleminde, bronkoskop distal hava yollarına ilerletilir ve toplam 100-150 mL steril serum fizyolojik ile yıkama yapılır. Yapılan işlem esnasında ortalama 100 milyon alveolden örnek alınabilir. Bu sayede bronkoskopik korunmuş fırça (KF) yöntemine göre daha büyük bir alandan örnek alınmış olur. Olabildiğinde fazla miktarda (ideali en az %40-60) geriye aspire edilen materyal, kantitatif kültür için gönderilir. Santrifüje edilen BAL sıvısından yapılan yaymada, makrofaj veya PNL'lerin içinde %5'ten (%2-7) fazla hücre içi organizma görülmesi de pnömoni varlığının oldukça değerli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Enfeksiyon varlığı için (pozitif kültür) kabul edilen sınır değer 10^4 cfu/mL'dir (2,20,21). Kantitatif BAL sıvısının incelenmesi % 73 $\pm$ 18 sensitivite, % 82 $\pm$ 19 spesifite gösterir (48). Günümüzde hastane kökenli pnömoni ve VİP tanısında yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle PCP ve CMV pnömonileri tanısında çok değerli olarak kabul edilmektedir.

2.6.2.5. Bronkoskopik korunmuş fırçalama

Bu basit fakat oldukça hassas yöntem sonuçları yorumlamak için titiz bir değerlendirme gerektirir. Daha önceden planlanmış segment ağzına getirilen bronkoskop içinden, iç içe geçen iki kateter segment içine görerek ilerletilmekte, kateterin distaldeki iç lümeninin ucundaki balmumu uzaklaştırılmaktadır. Daha sonra fırça çıkarılıp, fırçalama işlemi yapılmakta bundan sonra trakea, entübasyon tüpü veya diğer olası kontamine alanlara hiç temas etmemiş olan fırça tekrar kateter içine geri çekilmektedir. Bronkoskop ve kateter dışarı çıkarılıp fırçanın distal 2 cm'lik ucu steril makasla kesilip, 1 mL serum fizyolojik (ya da ringer laktat) bulunan steril örnek kabı içerisinde, kantitatif kültür yapılmak üzere laboratuvara ulaştırılmaktadır. Pozitif kültür olarak kabul edilebilmesi için, eşik değer olarak 10^3 cfu/mL alınmaktadır (2,20,21). Sensitivite % 70-90, spesifite %95-100 bulunmuştur (49-52).

VIP tanısı için en iyi method halen tartışmalı olmakla birlikte amaç, en erken ve en doğru tekniğin bulunmasıdır.

2.7. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİDE AYIRICI TANI

Aspirasyon pnömonisi, kimyasal aspirasyon, atelektazi, ARDS, pulmoner hemoraji, pulmoner kontüzyon, pulmoner emboli, infiltratif tümörler, radyasyon pnömonitisi, ilaç reaksiyonu ayırıcı tanıda düşünülmelidir (2,20,21).

2.8. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİDE TEDAVİ

Ventilatör ilişkili pnömonisi olan hastaların tedavisi zor ve karmaşıktır. Hastaların hangi antibiyotik rejimini kullanacağı konusunda da henüz tam bir uzlaşa sağlanamamıştır. Bunun en önemli nedenleri VIP tanısı için uygun kriterlerin kesin olarak tanımlanmamış olması, trakeabronşiyal sistemin genellikle kolonize olması ve kolonizasyon ile enfeksiyon ayırımının çok iyi yapılamaması, kültür işlemi yapılan örneklerin temel kaynağının potansiyel mikroorganizma içeren üst solunum yolu

sekresyonlarının oluşturması ve son olarak da infekte akciğer dokusunda bakterilere karşı antibiyotik etkinliği ölçmek için kullanılacak yeterli tekniğin bulunmayışıdır.

Ventilatör ilişkili pnömonisi olan hastalarda uygulanacak antibiyotik seğiminde, hastanın bulunduğu merkeze ait epidemiyolojik veriler, hastanın daha önce antibiyotik kullanımı ve olası etkenin antibiyotiklere karşı dirençli olabilmesi, alınan örneklerde birden fazla etken olabilecek mikroorganizma tanımlanması göz önünde bulundurulmalıdır. Böyle hastalarda ampirik olarak başlanan geniş spektrumlu antibiyotiklerin çoklu ilaca dirençli bakterilerin kolonizasyonunu ve bu bakterilere bağlı süper-enfeksiyonu artıracağı dikkate alınmalıdır. Antibiyotik başlanmadan önce pulmoner sekresyonların mikroskopik incelemesi de mutlaka yapılmalıdır (53).

Tedavi süresi konusunda araştırmalar ve tartışmalar olmakla birlikte American Thoracic Society tarafından kullanıma sunulmuş öneriler mevcuttur. Multilober tutulum, malnütrisyon varlığı, kaviter enfeksiyon, gram negatif nekrotizan pnömoni, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'ye bağlı enfeksiyonlarda 14-21 günlük uzun süreli tedavi, *S.aureus* ve *H.influenae*'ye bağlı enfeksiyonlarda 7-10 günlük kısa süreli antibiyoterapi önerilmiştir (2). Uzun süreli tedavinin potansiyel üç dezavantajı vardır. Bunlar bakteri ekosisteminin değişmesi, antibiyotiklere bağlı yan etkilerin artması ve artan maliyettir.

Erken başlangıçlı-VİP olup antibiyotik kullanım durumu varlığında etken olarak nonfermentatif gram negatif basil (GNB), *Haemophilus spp*, Streptokoklar akla gelmeli ve uygulanacak antibiyoterapi bu bakterileri kapsamalıdır. Pratik olarak bu grupta MRSA, *Acinetabacter spp.* bulunmamaktadır. Tedavide aminoglikozit veya siprofloksasin ile antipseudomonal B-laktam kombinasyonu kullanılabilir. Geç başlangıçlı-VİP ve öncesinde antibiyotik kullanımı varsa etkenler sıklıkla çoğul dirençli bakterilerdir.(*P.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, MRSA). Bu durumda geniş spektrumlu antipseudomonal B-laktam, vankomisin, aminoglikozit veya siprofloksasin 3'lü kombinasyonu başlanabilir. Hastalara başlanacak ampirik antibiyotiklerin belirli aralıklarda değiştirilmesi dirençli bakterilerin oluşumunu azaltmaktadır (54,55).

2.9. SEYİR VE PROGNOZ

Ventilatör ilişkili pnömonide tedaviye yanıt, tanının doğruluğuna, hastaya ait (yaş, eşlik eden hastalık), bakteriye ait (direnç paterni ve virulans) faktörlere göre değişim gösterebilir.

Ateşsizlik yanıtı ve genel durumun düzelmesi yanında lökosit sayısı, formülde sola kayma, CRP, kan gazı değerlerinin normale yaklaşması tedavi yanıtının ilk bulgularıdır. Klinik seyir, kısmi iyileşme, rezolüsyon, gecikmiş rezolüsyon, relaps, başarısızlık ve ölüm ile sonlanabilir. Ampirik antibiyotik tedavisi belirgin klinik kötüleşme veya tedaviye dirençli bakteri elde edilmesi nedenleri dışında ilk 48-72 saatte değiştirilmemelidir. Mikrobiyolojik düzelme seri kültürlerle izlenebilir (56).

Ağır pnömonilerde klinik seyrin değerlendirilmesinde akciğer radyogramlarının değeri düşüktür. Tedavinin erken döneminde genellikle radyolojik progresyon görülebilir. Özellikle ileri yaş ve eşlik eden hastalık varlığında radyolojik düzelme klinik düzelmeden daha yavaştır. Ancak klinik düzelme olmaksızın akciğer grafisinde multilober tutulum şeklinde progresyon, 48 saat içerisinde infiltrasyonun sayı ve boyutunda artma, kaviteleşme, plevral efüzyon gelişmesi kötüye gidiş ve tedaviye yanıtızsızlık olarak değerlendirilmelidir (56).

2.10. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİNİN ÖNLENMESİ

Çeşitli cemiyetler tarafından hazırlanan kılavuzlarda VIP'in önlenmesine yönelik çeşitli öneriler yapılmaktadır ve bunlardan bazıları şunlardır (2, 20, 22):

- Alkole-dayalı el dezenfeksiyonu
- Mikrobiyolojik sürveyans yapılması
- İnvazif aygıtların izlemi ve erken çıkarılması
- Antibiyotik kullanımını azaltacak programlar
- Endotrakeal entübasyondan kaçınma
- Reentübasyondan kaçınma
- Noninvazif ventilasyonu mümkünse tercih etme

- Orotrakeal entübasyon ve orogastrik tüpleri tercih etme
- Endotrakeal tüp basıncının yaklaşık 20 cmH₂O civarında tutulması
- Kondensatın alt hava yollarına veya hat içi medikasyon nebulizerlerine dökülmesinin önlenmesi
- Yarı oturur pozisyon uygulanması
- Subglottik sekresyonların aspirasyonu
- Isı-nem tutucu filtrelerin ısıtılmış nemlendiricilere tercih edilmesi
- Oral dekontaminasyon

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Nisan 2011 ile Eylül 2011 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Bilim Dalı'nda 48 saatten daha uzun süredir mekanik ventilasyon yapılan ve klinik olarak VİP epizodu şüphesi olan 37 hastada yapıldı. Akciğer grafisinde yeni gelişen veya progressif infiltratı olan hastalarda aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması halinde klinik olarak VİP'ten şüphe edildi: ateş (vücut sıcaklığında 1°C'dan daha fazla yükselme veya vücut sıcaklığının >38.3°C olması) veya hipotermi (vücut sıcaklığının <36°C olması); lökositoz (lökosit sayısında %25 artma veya lökosit sayısının 12000/ μ L $\times 10^9$ L'den büyük olması) veya lökopeni (lökosit sayısında %25 azalma veya lökosit sayısının 4000/ μ L'den düşük olması); pürülan trakeal sekresyon veya sekresyon miktarında artış; PaO₂/FiO₂ oranında 20 mmHg'dan fazla düşme.

Horowitz oranı (PaO₂/FiO₂) <150mmHg olan hastalar, intertisyel amfizemi, pnömotoraksı olanlar, trombosit sayısı < 30.000/mm³ olanlar, immunsupresif ve hipotansif hastalar çalışmanın kapsamına alınmadı. Çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından onaylandı ve verebiliyorsa hastadan veremiyorsa en yakınından bilgilendirilmiş onam alındı.

3.1. KADAVRA ÇALIŞMASI İLE MESAFE ÖLÇÜMLERİ

Bu klinik çalışmaya başlanması ve 5 hastadan örnekleme yapılmasından sonra akciğer alanlarının (bronş ağzlarının) ağız kenarına veya trakeotomi kanülüne olan mesafesinin kör BAL işleminden önce kabaca hesaplanabilmesi amacıyla Anatomi Anabilim Dalı'ndan yardım alınarak kadavralar üzerinde ağız kenarından ve trakeostomi açılmasını takiben, trakeotomi kanülünden sol alt, sağ orta ve sağ alt bronşlara olan mesafelerin ölçümleri yapıldı. Buna göre trakeotomi kanülü ile olan

mesafeleri; sağ orta lob 22 cm, sağ alt lob 23 cm ve sol alt lob 24 cm olarak tespit edildi.



Şekil 3.1. Kadavra incelemelerinde bronkoalveoler lavaj kateterinin lokalizasyonu
1A sol ana bronşta kateter yerleşimi, 1B sağ ana bronşta kateter yerleşimi



Şekil 3.2. A. Kadavra incelemelerinde trakeotomi kanülünden bronkoalveoler lavaj kateteri ilerletilmesi görülmekte. 2B Bronkoalveoler lavaj kateteri

3.2. VERİ TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen hastalar yoğun bakım süreçleri sırasında hergün sabah vizitinde VİP gelişmesi bakımından akciğer oskültasyonu yapılarak değerlendirildi ve yukarıda sayılan klinik bulguları olanlarda PA akciğer grafileri çekildi. Yeni gelişen infiltratı olan veya infiltratında progresyon görülen hastalar VİP klinik bulgularına da sahipse çalışmaya dahil edilerek verileri toplandı. Çalışmaya alınan her hastada ateş veya hipotermi mevcutsa en az iki set kan kültürü, akciğer dışı

enfeksiyon kaynağından da şüphe edilenlerde olası kaynak bölgelerinden kültürler alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları, cinsiyetleri, klinik tabloları, yoğun bakıma ve hastaneye geliş nedenleri, tanıları, ek hastalıkları, önceden yapılan antibiyotik tedavileri, başvuru ve taburculuk zamanları, önceden antibiyotik kullanımları, yoğun bakıma nereden kabul edildikleri, yoğun bakıma kabulden önceki hospitalizasyon süreleri, mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ve mortaliteleri kaydedildi. Ayrıca tüm hastalarda bir oksijenasyon indeksi olarak yatak başında oksijen değişiminin değerlendirilmesinde kullanılan Horowitz oranı ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) hesaplanarak <240 ya da >240 olarak kaydedildi. Ventilatör ilişkili pnömoni tansında kullanılan VAP-PIRO (ventilator-associated pneumonia-predisposition, insult, response, organ dysfunction) skoru ve CPIS skorları ile hastalık şiddetini belirleyen APACHE II (Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation) skoru, yoğun bakım hastalarında morbiditeyi tanımlayan SOFA (sequential organ failure assessment) skorları hesaplanarak kaydedildi. Ayrıca yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), C- reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat değerleri ve varsa akciğer dışındaki enfeksiyon kaynak alanları kaydedildi. Tüm hastalardan VİP şüphesi doğduğunda ardışık olarak ETA ve KM-BAL kültürleri alındı. Kör mini bronkoalveoler lavaj kateteri uygulandığı anda tekrar PA akciğer grafisi çekilerek kateterin yerleşim bölgesi (sağ ya da sol akciğer) tespit edildi. Hastanın ağız kenarından veya trakeotomi kanülünden dışarıda kalan kateter mesafesi ölçülerek kaydedildi.

Kesin VAP tanısı için kör mini BAL'ın kantitatif kültüründe $\geq 10^4$ kob/mL mikroorganizma üremesi VAP varlığı için pozitif sonuç olarak kabul edildi. Kantitatif kültürde saptanan bu durum bu çalışmada tanı için referans standardı olarak kabul edildi. Trakeal aspirat kantitatif kültüründe ise $\geq 10^5$ kob/mL mikroorganizma olması enfeksiyon lehine pozitif kültür olarak, bundan küçük koloni değerleri ise kolonizasyon olarak yorumlandı. Bu nedenle verilerin değerlendirilmesi sırasında trakeal aspiratta $\geq 10^5$ kob/mL, KM-BAL'ın kantitatif kültüründe $\geq 10^4$ kob/mL oluşturan mikroorganizmalar dikkate alındı.

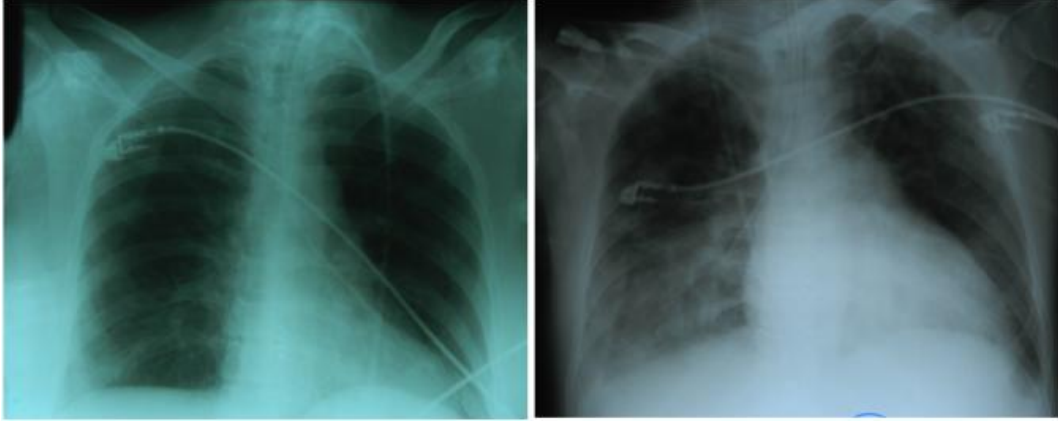
3.3. ETA ÖRNEĞİNİN ALINMASI

14 F steril aspirasyon sondası (Tyco-Kendall Argyle Lukens specimen container, 14 ch) endotrakeal tüp içerisinden ilerletildi. Aspirat tüpünün diğer ucu aspirasyon cihazına bağlandı. Aspirat tüpü içinde 1-5ml ETA elde edildi ve aspirat derhal kantitatif kültür ve gram boyama için laboratuvara gönderildi.

3.4. KÖR BAL ÖRNEĞİNİN ALINMASI

Hastaların enteral beslenmesi 30 dakika önce kesildi ve işlemden önce tüm hastalar 5-10 dakika boyunca %100 O₂ ile ventile edildi ve işlem süresince bu şekilde ventilasyona devam edildi. İşlem sırasında sedasyon oluşturulması amacı ile işlemden hemen önce 1mg/kg propofol intravenöz olarak uygulandı. PA akciğer grafisinde saptanan infiltrasyon yerine kateterin ulaşması amacı ile önceden yapılan anatomik ölçümler dikkate alınarak korumalı teleskopik mini BAL kateterinin yaklaşık ne kadar itileceği tahmini olarak hesaplandı. Çift lümenli teleskopik kör BAL kateteri (Intra-bronch double telescopic catheter) hesaplanan tahmini mesafe kadar endotrakeal tüp veya trakeotomi kanülü içinden ilerletildi. Daha sonra 3-4 cm geri çekildi ve içindeki 2. kateter itilerek dıştaki kateterin distal ucu delindi. Minimum 1 mL örnek geri alınacak şekilde en az 20 ml, en fazla 45 ml steril salin uygulandı. Daha sonra kateter yerleşiminin saptanması için yatak başı PA akciğer grafisi çekildi. Bu işlemler sırasında ve işlemi izleyen 24 saat içinde kateter yerleştirilmesine bağlı komplikasyonlar (kanama, bronkospazm, pnömotoraks, desaturasyon, ritm bozukluğu, takikardi, bradikardi, hipertansiyon, hipotansiyon, ST-segment depresyonu veya elevasyonu v.b.) bakımından hastalar yakından takip edildi. Kör mini BAL ile örnek bekletilmeksizin derhal kantitatif kültür ve gram boyama için laboratuvara gönderildi.

Trakeal aspirat ve KM-BAL alınması sırasında ve işlemlerden sonra tüm hastalar rutin olarak SpO₂, EKG, invazif ve noninvazif kan basıncı monitorizasyonu ile sürekli olarak izlendi.



Şekil 3.3. PA akciğer grafisinde bronkoalveolar lavaj kateter yerleşimi. 3A sol alt lob yerleşimi, 3B sağ alt veya orta lob yerleşimi

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11.5 paket program kullanıldı. Sayımla elde edilen değişkenler için sayı (yüzde), ölçümle elde edilen değişkenler için ortalama± standart sapma veya [ortanca (minimum-maksimum)] tanımlayıcı istatistik olarak verildi. Sayımla elde edilen değişkenler arası ilişkinin incelenmesinde ki-kare testi, ölçümle elde edilen değişkenlerde bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki yöntem arasındaki uyumun incelenmesinde McNemar testi yapıldı ve kappa uyum katsayısı hesaplandı. Yöntemlerin tanı performanslarının incelenmesinde duyarlılık, seçicilik, pozitif tahmini değeri ve negatif tahmini değeri hesaplandı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $54,9 \pm 15,9$ yıl olup hastaların %32,4'ü (n=12) kadın ve %67,6'sı (n=25) erkek hastadan oluşmaktaydı. Hastaların üniteye kabul edilmeden önce [4(0-55)] gün hastanede kalmışlardı. Üniteye nereden kabul edikleri gözden geçirildiğinde, %18,9'unun (n=7) ameliyathaneden, %24,3'ünün (n=9) acil servisten, %29,7'sinin (n=11) servisten, %16,2'sinin (n=6) başka bir yoğun bakımdan, %10,8'inin (n=4) ise bir dış merkezden alınarak kabul edildiği dikkati çekti. Hastaların üniteye kabul nedenleri değerlendirildiğinde %54,1 (n=20) medikal nedenler, %13,5 (n=5) travma, %5,4 (n=2) elektif cerrahi, %27 (n=10) acil cerrahi olarak belirlendi.

Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri ve kabuldeki klinik özellikleri.

Yaş (yıl)	54,9±15,9	
Cinsiyet (K/E; n=37)	12/25	
YB öncesi hastanede yatış süresi (gün)	[4(0-55)]	
Kabul nedeni (%)	Medikal (n=20)	54,1
	Travma (n=5)	13,5
	Elektif cerrahi (n=2)	5,4
	Acil cerrahi (n=10)	27
Geldiği yer (%)	Ameliyathane (n=7)	18,9
	Acil servis (n=9)	24,3
	Servis (n=11)	29,7
	Yoğun bakım (n=6)	16,2
	Dış merkez (n=4)	10,8

Yaş değerleri ort ± SD cinsinden, yatış süresi ise ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir

Çalışmaya dahil edilen hastalarda klinik VİP kriterlerinin (pürülan aspirat, hipo/hipertermi, lökopeni/lökositoz, PaO₂/FiO₂ oranları) dağılımı Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Ventilatör ilişkili pnömoni kriterleri

VİP kriterleri	Var/Yok	%
Pürülan aspirat (n=37)	23/14	62,2
Hipo/hipertermi (n=37)	28/9	75,7
Lökopeni/lökositoz (n=37)	17/20	45,9
PaO ₂ /FiO ₂ >240 (n=37)	15/22	40,5

En fazla rastlanan klinik pulmoner enfeksiyon bulgularının sırası ile hipo/hipertermi (%75.7) ve pürülan trakeal aspirat (%62.2) olduğu lökositoz ve lökopeniye ise hastaların yarısından azında (%45.9) rastlandığı saptandı (Tablo 4.2).

Hastalar çalışmaya dahil edildikleri anda akciğer ve/veya herhangi bir başka odakta enfeksiyon varlığı değerlendirildi. Buna göre hastaların %29,7’sinde (n=11) çalışmaya kabul edildiği anda herhangi bir odakta enfeksiyon vardı. Çalışmaya kabul edildiklerinde kullandıkları antibiyotik sayısı incelendiğinde ortalanca (minimum-maksimum) olarak 2 (0-9) adet antibiyotik kullandıkları tespit edildi.

Hastaların çalışmaya kabul edildikleri gün hesaplanan CPIS, APACHE II, SOFA, VAP-PIRO değerleri incelendiğinde CPIS’in pulmoner enfeksiyon için radyolojik bulgular ve iki klinik bulgu varlığında değişken ve ortalama 6 olduğu saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların hastalık ciddiyet ve pnömoni skorlamaları.

APACHE II	16 (5-35)
SOFA	7 (2-19)
CPIS	6 (2-10)
VAP-PIRO	2 (0-7)

Değerler; ortalanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Hastaların çalışma anında yüksek CRP ve PCT değerleri ve düşük HDL değerlerine sahip oldukları görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Lökosit, CRP, PCT, HDL değerleri.

Lökosit sayısı/mm³	11,8±7,2
Laktat (mmol/L)	1,6 (0,2-11,5)
CRP (mg/L)	139,7±80,8
Prokalsitonin (ng/mL)	1,7 (0,08-70,1)
HDL (mg/dL)	20,2 ±9,1

± değerler ortalama±SD cinsinden verilmiştir.

Kısaltmalar: CRP:C-reaktif protein; HDL:high density lipoprotein

4.2. MİKROBİYOLOJİK KÜLTÜR SONUÇLARI

Trakeal aspirat kantitatif kültüründe $\geq 10^5$ kob/mL, üremeler pozitif kültür sonucu olarak ve $<10^5$ kob/mL üreme ise negatif üreme sonucu olarak kabul edildiğinde çalışmaya dahil edilen 37 hastanın 15'inin trakeal aspiratlarında üreme olduğu, bir hastanın trakeal aspirat örneğinin teknik nedenlerle değerlendirilemediği ve 21 hastada ise üreme olmadığı saptanmıştır. Trakeal aspiratta eşik değer ve üzerinde üreme olan 15 hastanın 5'inde kültürde birden fazla mikroorganizma izole edildi. Üreyen mikroorganizmalar ile üreme oranları Tablo 4.5'de görülmektedir.

Tablo 4.5. Trakeal aspiratta üreyen mikroorganizmaların dağılımı.

	Sayı (n)	Yüzde (%)
<i>E. faecium</i>	1	2,8
<i>K. pneumoniae</i>	3	8,3
<i>A. baumannii</i>	6	16,6
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	2,8
<i>C. albicans</i>	2	5,5
<i>P. aeruginosa</i>	5	13,8
<i>S. aureus</i> (MRSA)	2	5,5
<i>S. maltophilia</i>	1	2,8
MRKNS	1	2,8

Trakeal aspirat kültüründe %57,1 (n=21) hastada hiçbir üreme saptanmamıştır.

Trakeal aspiratta en çok üreyen mikroorganizmanın %16.6 sıklıkla *A. Baumannii* olduğu, bunu *P. Aeruginosa*'nın (%13.8) izlediği saptandı (Tablo 4.5).

Otuzyedi hastanın 7'sinde ETA ve KM-BAL'da eşik değerde aynı mikroorganizmanın ürediği, 6 hastada ise KM-BAL'da üreme olmasına karşın trakeal aspiratın negatif olduğu ve KM-BAL'ında üreme olan bir hastanın ise trakeal aspiratının teknik nedenlerle değerlendirilemediği saptandı.

Kör mini BAL'ın kantitatif kültüründe $\geq 10^4$ kob/mL üremeler pozitif kültür sonucu olarak ve $<10^4$ kob/mL üreme ise negatif üreme sonucu olarak kabul edildiğinde 16 hastada (%43.24) kültür pozitifliğine rastlandığı ve 21 hastada %57,1 (n=21) hiçbir üremeye rastlanmadığı görülmüştür. Üç hastada ise birden fazla mikroorganizma izole edilmiştir. Bir hastanın KM-BAL kültürü teknik nedenlerle değerlendirilememiştir. Kör mini BAL'da en sık saptanan mikroorganizmanın %30.5 ile *A. baumannii* olduğu saptanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Bronkoalveoler lavajda üreyen mikroorganizma dağılımı.

	Sayı (n)	Yüzde (%)
<i>P. aeruginosa</i>	1	2,8
<i>P. mirabilis</i>	1	2,8
<i>A. baumannii</i>	11	30,5
<i>S. marcescens</i>	1	2,8
<i>A.baumannii</i> , <i>calcoaceticus</i> kompleks	1	2,8
MRSA	1	2,8
<i>C. striatum</i>	1	2,8
<i>K. pneumonia</i>	3	8,3

4.2.1. Mikroorganizmaların üreme zamanları

Trakeal aspirat sonuçlarının zamansal ilişkisi incelendiğinde trakeal aspiratta üreme olan olguların ortalama $70,0 \pm 29,9$ saatte rapor edildiği belirlenmiştir. Trakeal

aspiratta üreme olmayan olguların rapor edilme saati ise ortalama $42,3 \pm 17,2$ olarak tespit edilmiştir.

Kör mini-BAL kültüründe üreme olup olmaması ile bunun rapor edilmesi arasındaki zamansal ilişki incelendiğinde KM-BAL’da üreme olan olguların ortalama $52,6 \pm 10,7$ saatte rapor edildiği belirlenmiştir. Kör mini-BAL’da üreme olmayan olguların rapor edilme saati ise ortalama $54,3 \pm 19,9$ olarak tespit edilmiştir.

4.2.2. Kör mini-BAL’da üreme ile ilişkili değişkenler

Çalışmaya dahil edilen hastaların 10’unda örneklem zamanında bir veya birden fazla odakta (akciğer, kan, yara yeri, karın içi, idrar) üreme mevcuttu. Bu hastaların bir tanesinin ETA örneği ve bir tanesinin KM-BAL örneği teknik nedenlerden dolayı çalışmaya dahil edilemedi. Hastaların yapılan örneklemeleri yeni üremeler açısından değerlendirildiklerinde 7’sinin trakeal aspiratlarında üreme saptanırken, 5’inin KM-BAL’ında üreme saptandı. Üç hastanın da hem TA hem de KM-BAL’larında üreme saptandı. Trakeal aspiratlarla KM-BAL’lardaki üreme insidansları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Klinik pulmoner enfeksiyon skoru KM-BAL’daki üreme ile karşılaştırıldığında CPIS ≥ 6 olan örneklerin %47,8’inde ($n=11$) KM-BAL’da üreme saptanırken, CPIS < 6 olan olguların %38,5’inde ($n=5$) üreme saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla beraber CPIS ≥ 6 olmasının klinik olarak VİP gelişmesinde bir prediktör olabileceği görüşünü desteklemekteydi.

CPIS ≥ 6 olmasının BAL’daki üremeyi tespit etmedeki duyarlılığı %68,8, seçiliği %40, pozitif tahmini değeri %47,8 negatif tahmini değeri %61.5 olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm örneklerin %42,9’unda ($n=15$) ETA’da üreme saptanırken, %43,2’unda ($n=16$) BAL’da üreme saptandı. Bu örneklerin 9’unda hem TA’da hem de KM-BAL’da üreme saptanırken, çalışmaya dahil edilen örneklerin 14’ünde hiçbir üreme olmadı. Bronkoalveoler lavaj ve ETA örnekleri üreme açısından birbirleri ile karşılaştırıldıklarında KM-BAL’da üreme olan olguların

%30'unda (n=6) TA'da üreme saptanmazken, TA'da üreme olan olguların da %40'ında (n=6) KM-BAL'da üreme saptanmadı. Bronkoalveoler lavaj ile ETA arasındaki uyum, kappa uyum analiziyle incelendiğinde kappa değeri 0,3 olarak bulundu. Buna göre aralarındaki uyum kabul edilebilir olarak değerlendirildi.

Trakeal aspiratın BAL'daki üremeyi tespit etmedeki duyarlılığı %60, seçiliği %70, pozitif tahmini değeri %60, negatif tahmini değeri %70 olarak hesaplandı.

Ventilatör ilişkili pnömoni atağı ile örneklemeden önce hastaların kullandığı antibiyotiklerin sayısı karşılaştırıldığında, BAL'da üremesi olan 16 hastanın kullandığı antibiyotik sayısı 2(0-4) ve BAL da üremesi olmayan 20 örneğin kullandığı antibiyotik sayısı 2(0-9) olarak tespit edildi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

BAL'da üreme varlığı ile hastaların toplam invaziv mekanik ventilasyon süresi karşılaştırıldığında BAL'da üremesi olan hastaların mekanik ventilasyon süreleri 20 (3-75) gün, üremesi olmayan hastaların ise mekanik ventilasyon süreleri 13 (4-111) olarak bulundu. BAL'da üreme ile mekanik ventilasyonda kalma süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

BAL'da üreme açısından risk faktörü olabilecek parametreler; yoğun bakım öncesi hastanede kalış süresi, lökosit sayısı, CRP, prokalsitonin değerleri, laktat, HDL değerleri, APACHE II, SOFA ve CPIS skorları üreme sonuçları ile karşılaştırıldı. Ancak bu parametreler ile BAL'da üreme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Değerler Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Bronkoalveoler lavajda üreme varlığı ile ilişkiler.

Takip parametreleri	BAL'da üreme var	BAL'da üreme yok	P değeri
Yoğun bakım öncesi hastanede kalış süresi	3,5 (0-55)	4,5 (0-34)	0,89
Lökosit sayısı/mm ³	12,2±6,6	11,4±8,1	0,42
CRP (mg/L)	161,9±75,2	117±80,1	0,075
Prokalsitonin (ng/mL)	1,8 (0,08-27)	1,3 (0,08-70,1)	0,87
APACHE II	14 (8-35)	17,5 (5-35)	0,49
SOFA	7 (2-19)	6,5 (2-14)	0,89
CPIS	6,5 (4-10)	6 (2-10)	0,57
VAP-PIRO	2 (0-4)	2 (0-7)	0,94
Laktat (mmol/L)	1,7 (0,2-11,5)	1,5 (3-7)	0,65
HDL (mg/dL)	19,6±8,8	20±9,8	0,58

Bronkoalveoler lavajda üreme varlığı ile VİP kriterleri arasındaki ilişki incelendi ve Tablo 4.8'de gösterildi.

Tablo 4.8. Bronkoalveoler lavajda üreme ile ventilatör ilişkili pnömoni kriterleri ilişkisi.

VİP kriterleri	Var (%)	Yok (%)	P
Pürülan aspirat	36,4 (n=8)	57,1 (n=8)	0,221
Hipo/hipertermi	51,9 (n=14)	22,2 (n=2)	0,24
Lökopeni/lökositoz	47,1 (n=8)	42,1 (n=8)	0,76
PaO ₂ /FiO ₂ <240	42,9 (n=9)	46,7 (n=7)	0,82

Olguların yoğun bakıma kabul edilmeden önce tedavilerinin sürdürüldüğü klinik ile BAL'da üreme varlığı arasındaki ilişki incelendi ve Tablo 4.9'da gösterildi.

Tablo 4.9. Bronkoalveoler lavajda üreme ile geldiği klinik.

Geldiği klinik	BAL'da üreme olan hasta sayısı	BAL'da üreme olmayan hasta sayısı
Ameliyathane	3	3
Acil servis	3	6
Servis	4	4
Yoğun bakım	3	3
Dış merkez	3	1

Olguların yoğun bakıma kabul nedenleri ile BAL'da üreme varlığı arasındaki ilişki incelendi ve Tablo 4.10'da gösterildi.

Tablo 4.10. Bronkoalveoler lavajda üremesi olan hastaların YB'a kabul nedenleri.

Kabul nedeni	BAL'da üreme olan hasta sayısı	BAL'da üreme olmayan hasta sayısı
Medikal	7	12
Travma	3	2
Elektif cerrahi	0	2
Acil cerrahi	6	4

Trakeal aspirat ve BAL kültürlerinde üreme olup olmamasına göre aynı örneklerin raporlanma saatleri incelendi. Trakeal aspiratta üreme olmadığında raporlanma saati $45,2 \pm 18,9$ saat olarak belirlendi. Bronkoalveoler lavajda üreme olmadığında ise raporlanma saati $60,5 \pm 20,5$ saat olarak belirlendi. Her ikisinde de üreme olmadığında trakeal aspirat sonuçlarının daha önce raporlandığı ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,84$).

Trakeal aspiratta üreme olduğunda raporlanma saati $73 \pm 28,33$ saat olarak belirlendi. Bronkoalveoler lavajda üreme olduğunda ise raporlanma saati $50,7 \pm 10,1$ saat olarak belirlendi ($p=0,05$). Klinik olarak düşünüldüğünde bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu düşünüldü.

4.3. KATETERİN YERLEŞTİĞİ AKCİĞER BÖLGESİ

İnfiltrasyonun yerini belirlemek için çekilen PA akciğer grafisinde olguların %59,5'inde ($n=22$) infiltrasyonun sağda, %35,1'inde ($n=13$) bilateral, %5,4'ünde ($n=2$) solda olduğu tespit edilmiştir.

İnfiltrasyonlardan örnek almak için kullanılan KM-BAL kateterinin, akciğer grafisinde ne tarafa yönlendiğine bakıldı. Buna göre olguların %81,1'inde ($n=30$) kateterin sağ akciğere yönlendiği, %18,9'unda ($n=7$) sol akciğere yönlendiği tespit edildi.

Bu veriler doğrultusunda infiltrasyon yeri ile PA akciğer grafisinde KM-BAL kateterinin ilerletildiği taraf arasındaki ilişki incelendiğinde sol tarafta infiltrasyon tespit edilen 2 hastada kateterin sağ tarafa yönlendiği, sağ tarafta infiltrasyon tespit edilen toplam 22 hastadan 18'inde kateterin sağa ilerlerken, 4'ünde sola ilerlediği, bilateral infiltrasyon olan 13 olgunun ise 10'unda kateterin sağa ilerlediği tespit edilmiştir.

Bu çalışmada KM-BAL kateterlerinin infiltrasyon olan akciğer alanına ilerletilmesi planlandı ancak hastaların anatomik özellikleri ile ilişkili olarak BAL kateterleri 6 hastada istenen infiltrasyon alanına ilerletilemedi. Bu hastalardan alınan BAL kültürlerinin 5'inde örnekleme infiltrasyon alanından yapılmamış olmasına rağmen üreme tespit edildi.

Çalışmaya kabul edilen 37 hastanın 31'inin (%83,8) havayolu endotrakeal entübasyon tüpü ile sağlanırken 6'sının (%16,2) trakeotomisi mevcuttu. Trakeotomi ile invaziv ventilasyon uygulanan hastaların, %66,7'sinde KM-BAL kateterinin sol akciğere yönlendiği, %33,3'ünde kateterin sağ tarafa yönlendiği tespit edilmiştir. Endotrakeal tüp ile invaziv ventilasyon uygulanan hastaların, %9,7'sinde KM-BAL kateterinin sol akciğere yönlendiği, %90,3'ünde kateterin sağ tarafa yönlendiği tespit edilmiştir. Trakeotomili ve endotrakeal tüplü hastalar KM-BAL kateterinin gittiği taraf açısından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,07$).

4.4. BAL ÖRNEĞİ ALINMASI VE ÖLÇÜMLER

Kör mini-BAL uygulamasında kullanılan steril serum fizyolojik miktarının ortalama $32,8 \pm 9,3$ mL olarak tespit edildi.

İlk 5 BAL örnekleme kateterin direnç hissedilene kadar ilerletilmesi esasına dayanılarak alındı. Takip eden örnekleme için Anatomi Anabilim Dalı ile yapılan işbirliği ile kadavra ölçümleri yapıldı. Bundan sonraki 32 örneklemede kateter infiltrasyon yerine göre hesaplama yapılarak ilerletildi. Bunların 18'inde anatomik olarak hesaplanan mesafe ile direnç hissi esasına göre uygulama yapılan mesafe aynı bulunurken, 14 örneklemede hesaplanan mesafeden önce direnç ile karşılaşıldı ve bu mesafede KM-BAL uygulandı. Tüm örneklerin hesaplanan mesafeleri ile

uygulamada kateterlerin ilerletilebildiği mesafeler karşılaştırıldığında aralarındaki fark 0 (0-10) olarak bulundu.

Bu ölçümler endotrakeal tüpü ve trakeotomisi olan hastalar için ayrı ayrı değerlendirildiklerinde entübe olan hastalarda uygulanan-hesaplanan arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$). Bu değerler Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.11. Bronkoalveoler lavaj kateterinin dışarıda kalan mesafesi (cm).

	Hesaplanan mesafe (cm)	Uygulanan mesafe (cm)
Entübe olgu (n=31)	9,5±5,7	11,7±5,5
Trakeotomili olgu (n=6)	28,1±2,04	31,6±4,08

Değerler ort ± SD cinsinden verilmiştir.

4.5. KLİNİK SONUÇ

Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri, invaziv ve non invaziv mekanik ventilasyon süreleri kaydedildi. Çalışma bitiminde 37 hastanın 6’sının YB tedavileri, 3’ünün de YB sonrası hastanedeki tedavileri devam etmekteydi. Buna göre 31 hastanın YB’da kalış süreleri 17 (3-111) gün olarak tespit edildi. İnvaziv mekanik ventilasyon süreleri 14 (3-111) gün, noninvaziv mekanik ventilasyon süreleri ise 1 (0-17) gün olarak tespit edildi. Hastaların YB ve hastane taburculuk sonuçları incelendi ve Tablo 4.12’de gösterildi. Hastaların hastanede toplam kalış süresi ortalama 39,6±26,8 gün olarak tespit edildi.

Tablo 4.12. Yoğun bakım ve hastane sonuçları

Yoğun bakım sonuç (%)		
	Eve	6,5 (n=2)
	Başka bir yoğun bakıma	9,7 (n=3)
	Servise	22,6 (n=7)
	Ex	61,3 (n=19)
Hastane sonuç (%)		
	Taburcu	28,6 (n=8)
	Ex	71,4 (n=20)

Yirmisekiz günlük yoğun bakım mortalitesi %46,9 olarak tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, KM-BAL'ın VİP şüphesi olan hastalarda ETA kantitatif kültürü ile uyumu ve KM-BAL işleminin teknik özellikleri araştırıldı. Ventilator ilişkili pnömoni tanısında iki nonbronkoskopik kör yöntemin tanısal değerinin araştırıldığı bu prospektif çalışmanın sonuçları, kör korunmuş teleskopik yöntemin basit, emniyetli ve uygulanabilir bir yöntem olduğunu ve ETA kantitatif kültürü ile KM-BAL kantitatif kültürü arasında kabul edilebilir uyum olduğunu gösterdi. Ancak, kateterin özellikle entübe hastalarda istenen akciğer alanına yönlendirilemediği, genellikle sağ akciğere yerleştiği, solunum yolu örneği alınması için gereken instilasyon hacimlerinin ve kateterin ilerletilmesi sırasında dirençle karşılaşma mesafesinin değişken olduğu da saptandı.

Ventilatör ilişkili pnömoni invazif mekanik ventilasyonun önemli mortalite ve morbiditeye eşlik eden ciddi komplikasyonlarından biridir ve mortalitesinin bazı eski çalışmalarda %81 kadar yüksek olabileceği bildirilmektedir (57-59). Klinik tanıda kullanılan belirti ve bulgularının hiçbirisi VİP tanısında duyarlı ve de özgül değildir (60). Klinik VİP şüphesinin güvenilirliğinin az olmasından dolayı tanının radyolojik ve özellikle de mikrobiyolojik veriler ile doğrulanması önerilmektedir (2,20). Mekanik olarak ventile edilen hastalarda pek çok klinik durum pnömoninin klinik belirti ve bulgularını taklit edebilir veya pnömoninin klinik belirti ve bulgularını gizleyebilir. Ateş, akciğer grafisinde pulmoner infiltratlar, sekresyon artışı ya da sekresyonun karakterinin değişmesi gibi pnömoni bulguları mekanik ventilasyon yapılan hastalarda sadece tanıdan şüphe edilmesini sağlar ve kesin tanıyı koydurtmaz (60,71). Fagon ve ark. mekanik ventilasyon yapılan hastalarda klinik, laboratuvar veya radyolojik bulguların hiçbir kombinasyonunun hangi hastanın VİP'i olduğunu göstermede yeterli olmadığını gösterdi ve hastalarda pulmoner infiltrat ve pürülan trakeal aspirat olmasının hastaların çoğunda bakteriyel pnömoni varlığını göstermediğini öne sürdü (61,62). Bu çalışmanın sonuçları da Fagon ve ark.'nın çalışmasının sonuçları ile uyumlu olarak klinik olarak tanı konmuş 37 VİP

epizotunun sadece 16'sının KM-BAL kantitatif kültürünün $\geq 10^4$ kob/mL olması ile mikrobiyolojik olarak onaylanan kesin VİP olduğunu göstermektedir. Otuz yedi hastanın birinin KM-BAL sonuçlarına teknik sorunlar nedeni ile erişilemediğinden klinik tanı konan 36 VİP epizotunun sadece 16'sı (% 44.4'ünün) mikrobiyolojik olarak da kanıtlanan VİP'tir. Çalışmanın sonuçları benzeri şekilde klinik VİP şüphesi olan hastalarda ETA'nın mikrobiyolojik incelenmesi sonucu hastaların ancak yarısından azında mikrobiyolojik olarak kanıtlanan VİP olduğunu ortaya koymaktadır. Benzer şekilde bu çalışmanın sonuçları, çalışma yapıldığı anda antibiyotik kullanan bu hastalarda KM-BAL'daki üreme ile yoğun bakım öncesi hastanede kalış süresi, lökosit sayısı, CRP, prokalsitonin değerleri, laktat, HDL değerleri, APACHE II, SOFA ve CPIS skorları ve klinik enfeksiyon bulguları arasında herhangi bir ilişki olmadığını da göstermektedir. Antibiyotik tedavisi örneklerdeki bakteri miktarını etkileyebilir ve yalancı-negatif kültür sonuçlarına neden olabilir. Örneklemeden önce antibiyotik alan hastalarda testin duyarlılık ve özgüllüğü azalabilir (60,61). Sourweine ve ark. işlemiden önce antibiyotik alan hastalarda KF ve BAL eşik değerlerinin sırası ile 10^2 ve 10^3 kob/mL'ye düşürülmesini önermektedir (63). Bu çalışmanın yapıldığı tüm hastalar çalışma sırasında çeşitli nedenler ile antibiyoterapi alan ve çalışmayı yapabilmek için antibiyoterapiye ara verilmesinin uygun olmadığı düşünülen hastalardı. Üstelik 37 hastanın 10'u akciğer dışındaki diğer bazı bölgelerde de üremeleri olduğu saptanan hastalardı. Antibiyotik kullanan hastalarda enfeksiyon için öngörülen eşik değer koloni sayısının daha düşük tutulmasını öngörenler olsa da bu çalışmada kör mini BAL ve ETA eşik değerleri standart eşik değer olarak önerilen değerler olarak kabul edildi.

Klinik ve radyolojik pnömoni bulgularının VİP tanısında özgüllük ve duyarlılıklarının düşük olması nedeni ile genellikle kolonizasyonla enfeksiyonun ayırımında kantitatif kültür pozitifliği dikkate alınır. Ventilatör ilişkili pnömonide enfeksiyon ve etkenin saptanmasına yönelik tanısal örnekleme yönteminin belirlenmesi için çeşitli çalışmalar yapılmış ve solunum yolu örneği alınmasında çeşitli bronkoskopik ve nonbronkoskopik yöntemler kullanılmıştır. Ventilatör ilişkili pnömoni klinik şüphesinde bronkoskopik yöntemlerin tanısal değeri yoğun olarak araştırılmıştır (59-62). Bu çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla beraber

mikrobiyolojik tanının genel olarak invazif yöntemlerle yapılmasının daha güvenilir olduğu kanısı hakimdir. Bununla beraber genel olarak rutinde tüm dünyada, yoğun bakım ünitelerinde, solunum yollarının sekresyonlarının mikrobiyolojik analizinde ETA ve ETA'nın kantitatif kültürü kullanılması olağandır. Yöntem teknik beceri ve özel aygıt kullanımı gerektirmez, ucuzdur ve hepsinden önemlisi tekrarlanması kolaydır. Bununla beraber bu çalışmada da saptandığı gibi duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Bu çalışmada trakeal aspiratın, KM-BAL'daki üremeyi %60 duyarlılık, %70 seçicilik, %60 pozitif tahmini değer, %70 negatif tahmini değer ile tahmin ettirebildiği ve pozitif ETA için eşik değer 10^5 kob/mL alındığında KM-BAL ile yani daha distal hava yolu örneklemesi ile uyumunun kabul edilebilir olduğu saptanmıştır. İki yöntemde de en çok izole edilen mikroorganizma *A.baumannii* olarak bulunmuştur (ETA'da %16,6, KM-BAL'da %30,5). Pnömoni yokluğunda bile üst hava yollarının çoğu kez patojenik mikroorganizmalar ile kolonize olduğu iyi bilinmektedir (2,20). Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Jourdain ve ark. ETA'nın VİP şüphesi olan hastalarda değerinin sınırlı olduğunu ve bronkoskopik korunmuş fırçalama örnekleri ile sadece %40 oranda uyuştuğunu bildirmektedir (25). Buna karşı Wermert ve ark. tarafından BAL, bronkoskopik KF ve ETA'nın karşılaştırıldığı hayvan çalışmasında, biyopsi materyelinin kantitatif kültürü dikkate alındığında ETA'nın doğru patojenin saptanmasında en yüksek (%94) doğruluğa sahip olduğu saptanmıştır (64). Bronkoskopik korunmuş fırçalama ve ETA'nın kantitatif kültürlerini kıyaslayan Marquette ve ark. da ETA için 10^6 kob/mL'yi eşik değer olarak aldıklarında KF ve ETA arasında yüksek derecede (%84.6) uyuşma olduğunu saptamışlardır (65). Benzer şekilde Wood ve ark.'nın ETA, kör bronşial fırçalama, bronkoskopik BAL ve bronkoskopik KF'nin mikrobiyolojik uyumunu karşılaştırdıkları çalışmalarında kappa analizi ile uyumu kötü, kabul edilebilir, orta, iyi ve çok iyi olarak derecelendirmişler ve ETA ve BAL, kör bronşial fırçalama ve BAL arasında orta derecede uyum olduğunu, ETA ile tanıda standartlardan biri olarak kabul edilen bronkoskopik KF arasında kabul edilebilir uyum olduğunu saptamışlardır (66). Bu araştırmacılar sonuç olarak kültürde üretilen mikroorganizmaların kör ve bronkoskopik yöntemlerde uyum gösterdiklerini ve bu bakımdan kör yöntemlerin de bronkoskopik yöntemler gibi etkin olduğunu vurgulamışlardır (66). Wu ve ark. da ETA kültürlerinin VİP şüphesi

olan hastalarda KF ve BAL ile uyumlu olduğunu saptamıştır (67). Bu çalışma eşik değerde üreyen mikroorganizmaların uyumunu da araştıran ilk çalışma olması nedeni ile özel önem taşımaktadır (66).

Son yıllarda bronkoskopik tekniklerin invazif doğası, her yerde yapılamaması ve maliyetinin yüksek olmasından dolayı nonbronkoskopik yöntemler ve bunlar arasında da bizim kullandığımız korunmuş teleskopik kateter kullanımı giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Distal hava yolları örneği, bir fırça içeren kör korunmuş fırça veya distalde wedge'leyen bir kateter kullanılması veya distalde wedge'leyen kateter aracılığı ile bu çalışmada olduğu gibi mini BAL yapılması ile toplanarak kültüre yollanabilir (23,29-31,60). Mentec ve ark. tarafından erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada bronkoskopik BAL'a kıyasla kör ETA'nın ROC eğrisi altında kalan alanının 0.72, kör teleskopik kateterin 0.83 ve bronkoskopik korunmuş teleskopik kateterin 0.85 ile daha düşük olduğu, ancak kateterle örnek alınırken gözle görülür sekresyon varlığının hem bronkoskopik ve hem de kör korunmuş teleskopik kateter'in ROC eğimi altında kalan alanını artırdığı (sırası ile 0.91, 0.90), dolayısı ile kör korunmuş teleskopik kateterle örneklemenin özellikle kateterde gözle görülür sekresyon olduğunda VİP tanısında bronkoskopik örneklemeye çok iyi bir alternatif olabileceği saptanmıştır (29). Sachdev ve ark.'nın çalışmasında da pediatrik yoğun bakım hastalarında kör BAL'ın güvenilir bir yöntem olduğu saptanmıştır (68).

Bu çalışmanın sonuçları, KM-BAL kateterlerinin özellikle entübe hastalarda büyük oranda sağ akciğere yerleştiği, trakeostomili hastalarda sola gitme olasılığının daha yüksek olduğu, yeterli örnek toplanması için gereken instilasyon hacimlerinin değişken olduğu ve tekniğin herhangi bir komplikasyona yol açmaksızın uygulanabildiğini de göstermektedir.

Bronkoskopik yöntemler hem trakeobronşial ağacın incelenmesine ve hem de örneklerin lezyonun olduğu bronşial segmentten alınmasına olanak sağlarlar. Kör yöntemlerin kullanılması ile ise bu mümkün olamamaktadır. Nitekim bu çalışmada da teleskopik kateter entübe veya trakeostomili hastalarda genellikle sağ akciğere yerleşmiştir. Tüm hastalar ele alındığında BAL kateterinin ilerlediği taraf %81,1 sağ akciğerdi. Bacakoğlu ve ark. yaptığı çalışmada da bu oran %67.7 bulunmuştur (69).

Kör BAL'ın istenen bronşial segmente yerleşmemesi önemli bir dezavantaj gibi görünse de otopsi çalışmaları mekanik ventilasyon yapılan hastalarda gelişen pnömonin genellikle diffüz olduğunu ve özellikle de alt loplara yer çekimine bağlı bölgelerini tuttuğunu göstermektedir (70). Bu çalışmada infiltrasyon tarafı ile KM-BAL kateterinin ilerlediği taraf arasındaki ilişkiye bakıldığında ise 6 hastada infiltrasyon tarafından örnek alınamamasına rağmen 5 hastanın KM-BAL kültüründe üreme tespit edilmiştir. Bronkoskopik ve kör yöntemlerin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda bu yöntemler arasında iyi bir korelasyon olduğu saptanmış olsa da diğer bazı çalışmalarda infiltratların sadece sol akciğerde ya da üst loblarda olması halinde bu korelasyonun azaldığı saptanmıştır (46).

Bu çalışmada infiltrasyon bölgesinden örnek almak için kadavra çalışmasına dayalı mesafe ölçümü (kateterin dışarıda kalan mesafesi) ile teleskopik kateterin yerleştirilmesinden sonra dışta kalan kateter mesafesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. Literatürde bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanamadı. Çalışmada ayrıca, KM-BAL örneklemeleri yapılırken kullanılan serum fizyolojik miktarının değişken olduğu ($32,8 \pm 9,3$ mL) da tespit edildi. Rennard ve ark.'nın yaptığı çalışmada olduğu gibi genelde 20 ml serum fizyolojik miktarı örnekleme için yeterli olurken bu çalışmada daha yüksek volümlere gerek duyuldu (71).

Bu çalışmanın sonuçları ayrıca CPIS ≥ 6 olanların KM-BAL'larında istatistiksel öneme sahip olmasa da CPIS < 6 olanlardan daha fazla sıklıkta üreme olduğunu, CPIS ≥ 6 olmasının BAL'daki üremeyi tespit etmedeki duyarlılığının %68,8, seçiliğinin %40, pozitif tahmini değerinin %47,8 negatif tahmini değerinin ise %61.5 olduğunu göstermektedir. Pugin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada VİP'in klinik tanısında CPIS ≥ 6 olmasının kantitatif BAL kültürü ile karşılaştırıldığında duyarlılığı %93, seçiciliği %100 olarak bulunmuş (72). Papazian ve ark.'nın yaptığı prospektif postmortem bir çalışmada da %72 duyarlılık, %85 seçicilik tespit edilmiş (73).

6. SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçları VİP tanısında tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ETA kültürünün teleskopik kateter ile daha distal hava yollarından alınan solunum sekresyonları kültürü ile uyumlu olduğunu ve VİP tanısında kullanılabileceğini göstermektedir. Buna ek olarak çalışmanın sonuçları, VİP tanısında solunum yolları sekresyonlarının mikrobiyolojik analizinde, bir korunmuş teleskopik kateter aracılığı ile yapılan kör BAL kültürünün de herhangi bir komplikasyona yol açmaksızın, çok fazla deneyim gerektirmeksizin, 24 saat boyunca yapılabilen bir yöntem olduğunu göstermektedir. Bununla beraber bronkoskopik yöntemlerden daha ucuz olan bu yöntemin kateterin daha çok sağ bronşial sisteme yerleşmesi nedeni ile istenen bronşial sistemden örnek alınamaması gibi bir dezavantajı mevcuttur. Ventilatör ilişkili pnömoni tedavisinde temel olan olabildiğince erken antibiyoterapiye başlanmasıdır. Bu yüzden her merkez kendi olanak ve deneyimleri doğrultusunda yüksek mortaliteye sahip olan bu hastalığın hızlı ve doğru tanısını koyabilecek yöntemi belirlemelidir.

ÖZET

Yoğun bakımlarda takip ve tedavi edilen ve mekanik ventilatör desteği altında olan kritik hastalıklı hastalar ventilatör ilişkili pnömoniler (VİP) açısından risk altındadırlar. İnvaziv mekanik ventilatör desteğinden en az 48 saat sonra gelişen VİP'ler yüksek mortalite oranlarına sahiptirler ve gerek yoğun bakımda gerek ise hastanede kalış sürelerini anlamlı ölçüde uzatmaktadır. Ancak VİP'lerin mikrobiyolojik tanısında gerçek bir altın standart tanısal yöntem yoktur.

Bu prospektif çalışma, YBÜ'de invazif mekanik ventilasyon yapılan ve VİP şüphesi olan hastalarda birincil olarak, ardışık olarak alınan iki nonbronkoskopik örnekleme yöntemi olan ETA ile KM-BAL'ın mikrobiyolojik tanıdaki yerlerinin ve birbirleri ile olan uyumlarının saptanması ve ayrıca kültür sonuçlarını etkileyen faktörlerin (CPIS>6 olmasını da içeren) belirlenmesi amacı ile yapılmıştır. Çalışmanın ikincil amacı ise KM-BAL yönteminin uygulanmasına ilişkin özelliklerin (örnek alınması sırasında teleskopik kateterlerin yerleşim yeri, kateter yerleştirilmesi sırasında dirençle karşılaşma mesafesi, hesaplanan mesafeden önce dirençle karşılaşma oranı, yeterli örnek toplanması için gereken instilasyon sıvısının miktarı, yerleşim sırasında karşılaşılan güçlükler ve komplikasyonlar) saptanmasıdır.

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Reanimasyon Ünitesi'nde Nisan 2011 ve Eylül 2011 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya toplam 37 hasta dahil edildi. Çalışmaya 48 saatten fazla mekanik ventilasyon uygulanan ve PAAC grafisinde infiltrasyon tespit edilen veya var olan infiltrasyonun karakterinde değişiklik tespit edilen hastalar dahil edildi. Hastaların laboratuvar parametreleri ve VİP tanısında kullanılan skorlamalar hesaplandı.

İki yöntemin uyumluluğuna bakıldığında aralarındaki uyum kabul edilebilir düzeydeydi. Kör BAL kültürlerinde üreme standart tanı yöntemi olarak ele

alındığında trakeal aspirat yönteminin tanıdaki duyarlılığı %60, seçiciliği %70, pozitif tahmini değeri %60, negatif tahmini değeri ise %70 tespit edildi.

Trakeal aspirat ve BAL kültürlerinde üreme olan hastaların kültür sonuçlarının raporlanma saatine bakıldığında BAL kültürlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha erken sonuç verdiği tespit edildi ($p=0,05$).

Endotrakeal tüplü ve trakeotomili hastalarda kateterin gittiği taraf açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Sonuç olarak VIP tanısında kullanılan kör BAL kültürü tekniği ucuz, kolay uygulanabilen, az komplikasyona sahip olan bir yöntem olmasına rağmen, infiltrasyon alanından örnek almak her zaman mümkün olmamaktadır. Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında yıllardır kullanılan trakeal aspirat kültürü de kör BAL ile uyumlu gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: bronkoalveoler lavaj, ventilatör ilişkili pnömoni, kateter.

SUMMARY

Mechanically ventilated critically ill ICU patients are under risk for ventilatory induced pneumonia (VIP). Ventilatory induced pneumonia develops at least 48 hours after the initiation of mechanical ventilation and have high mortality rate. VIP also increases ICU and hospital stay significantly. However a gold standard diagnostic tool is not defined for VIP. The primary aim of this study was to compare the microbiological results of blind bronchoalveolar lavage (BAL) with tracheal aspirates (TA) in critically ill intensive care unit patients with ventilatory induced pneumonia and to determine the parameters affecting culture results. The secondary aim of the study was to evaluate the characteristics (distance of the catheter, volume of saline used for the lavage, side of the catheter) related to this technique. Thirty-seven patients treated with mechanical ventilation more than 48 hours and having new infiltrations or progression of the existing infiltrations on chest XR were admitted to the study between April 2011-September 2011. Scoring systems and laboratory results of these patients were recorded.

When comparing the two sampling methods (BAL with TA), microbiological results were in accordance with each other. When accepting BAL as a standard diagnostic method the sensitivity of TA was 60% and the specificity was 70%. Also the positive predictive value of the TA was 60% and the negative predictive value was 70%.

The result times were also recorded and BAL results were significantly earlier than TA's ($p=0,05$).

The side of the catheter placement in endotracheal tubes and tracheostomy canulas were significantly different.

In conclusion blind BAL technique is a non-expensive and easy method with low complication rates. However it is not always easy to do the sampling from the

infiltration side. Tracheal aspirate, which is used for the diagnosis of VIP since so many years, is also in accordance with BAL.

Key words: bronchoalveolar lavage, ventilator-associated pneumonia, catheter.

KAYNAKLAR

1. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R, CDC, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep 2004;53(RR-3):1-36.
2. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:388-416.
3. Anand N, Kollef MH. The alphabet soup of pneumonia: CAP, HAP, HCAP, NHAP, and VAP. Semin Respir Crit Care Med 2009;30:3-9.
4. Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G.(1987) early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. Intensive Care Med; 13: 342-346.
5. Chastre J, Fagon JY, Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:867-903.
6. Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of hospital acquired and ventilator-associated pneumonia. Clin Infect Dis 2010;51(S1):48-53.
7. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RJ, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995;274:639-644.

8. Esen S, Leblebicioğlu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004;36:144-148.
9. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Moreno CA, Mehta Y, Higuera F, Cuellar LE, Arikan OA, Abouqal R, Leblebicioglu H. International Nosocomial Infection Control Consortium. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006 17;145:582-591.
10. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, Medeiros EA, Todi SK, Gomez DY, Leblebicioglu I, Abu Khader I, Miranda Novales MG, Berba R, Ramírez Wong FM, Barkat A, Pino OR, Dueñas L, Mitrev Z, Bijie H, Gurskis V, Kanj SS, Mapp T, Hidalgo RF, Ben Jaballah N, Raka L, Gikas A, Ahmed A, Thu le TA, Guzmán Siritt ME; INICC Members. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am J Infect Control*. 2010;38:95-104.
11. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan OA, Ozgültekin A, Yalcin AN, Koksall I, Usluer G, Sardan YC, Ulusoy S; Turkish Branch of INICC. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect*. 2007;65:251-257.
12. Cocanour CS, Ostrosky-Zeichner L, Peninger M, Garbade D, Tidemann T, Domonoske BD, Li T, Allen SJ, Luther KM. Cost of a ventilator-associated pneumonia in a shock trauma intensive care unit. *Surg Infect (Lachmt)* 2005;6:65-72.
13. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005;33:2184-2193.
14. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH. VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-2121.

15. Muscedere JG, Martin CM, Heyland DK. The impact of ventilator-associated pneumonia on the Canadian health care system. *J Crit Care* 2008;23:5-10.
16. Bassi GL, Ferrer M, Saucedo LM, Torres A. Do guidelines change outcomes in ventilator-associated pneumonia?. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:171-177.
17. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262-268.
18. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996;22:387-394.
19. Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med*. 1972;77:701-706.
20. Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, McTaggart B, Weiss K, Zhanel GG. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008;19:19-53.
21. Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assesment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society. *Am Respir Crit Care Med* 1996;153:1711-1725.
22. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J; European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med*. 2009;35:9-29.
23. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:1121-1129.
24. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:505-511.

25. Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou ML, Dombret MC, Calvat S, Trouillet JL, Gibert C, Chastre J. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care* 1995;152:241-246.
26. Marino PL. *The ICU Book*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007:749-766.
27. Iona M, Ferrer R, Angrill J, Ferrer M, Torres A. Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2001;17:791-801.
28. Fujitani S, Yu VL. Quantitative cultures for diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006;43:106-113.
29. Mentec H, May-Michelangeli L, Rabbat A, Varon E, Le Turdu F, Bleichner G. Blind and bronchoscopic sampling methods in suspected ventilator-associated pneumonia. A multicentre prospective study. *Intensive Care Med* 2004;30:1319-1326.
30. Marik PE, Brown WJ. A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1995;108:203-207.
31. Wood AY, Davit AJ2nd, Ciraulo DL, Arp NW, Richart CM, Maxwell RA, Barker DEA. A prospective assessment of diagnostic efficacy of blind protective bronchial brushings compared to bronchoscope-assisted lavage, bronchoscope-directed brushings, and blind endotracheal aspirates in ventilator-associated pneumonia. *J Trauma* 2003;55:825-834.
32. Campbell GD Jr. Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000;117(4 Suppl 2):207-211.
33. Perkins GD, Chatterjee S, Giles S, McAuley DF, Quinton S, Thickett DR, Gao F. Safety and tolerability of nonbronchoscopic lavage in ARDS. *Chest* 2005;127:1358-1363.
34. Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G.(1987) early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med*;13:342-346.

35. Cook RJ, Walter SD, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Burun-Buisson C. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:433-440.
36. Akkuş N, Biberoğlu K, Tarhan O. Yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon risk faktörleri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi deneyimi. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 1997;1:101-105.
37. Şimşek S, Yurtseven N, Gerçekoğlu H, İzgi F, Sohtorik U, Canik S, Özler A. Ventilator associated pneumonias in a cardiothoracic surgery centre postoperative intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001;47:321-324.
38. Aybar M, Topeli A. Dahili yoğun bakım ünitesinde ventilatörle ilişkili pnömoni epidemiyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001;1:41-46.
39. Ertuğrul B, Yıldırım A, Ay P, Öncü S, Çağatay A, Çakar N, Ertekin C, Özsüt H, Eraksoy H, Calangu S. Ventilator-associated pneumonia in surgical emergency intensive care unit. *Saudi Med J* 2006;27:52-57.
40. Lynch JP. Hospital-acquired pneumonia. Risk factors, microbiology and treatment. *Chest* 2001;119:373-384.
41. Akça O, Koltka K, Uzel S, Cakar N, Pembeci K, Sayan MA, Tütüncü AS, Karakas SE, Calangu S, Ozkan T, Esen F, Telci L, Sessler DI, Akpir K. Risk factors for early-onset, ventilator associated pneumonia in critical care patients. *Anesthesiology* 2000;93:638-645.
42. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodríguez-Roisin R, Agustí-Vidal A. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93:318.
43. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Eng J Med* 1999;340:627-634.
44. Garner JS, JarvisWR, EmoriTG, HoranTC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-140.
45. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:195-197.

46. Rodriguez de Castro F, Violan JS, Penate AL. Invasive versus noninvasive techniques for diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Clin Pulm Med* 2002;9:198-205.
47. Fujitani S, Yu VL. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: focus on nonbronchoscopic techniques (nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage, including mini-BAL, blinded protected specimen brush, and blinded bronchial sampling) and endotracheal aspirates. *J Intensive Care Med*. 2006;21:17-21. Review.
48. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:198-202.
49. Marquette CH, Georges H, Wallet F, Roman P, Sauhier F, Neviere R, Mathieu D, Rime A, Tonnel AB. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirat with quantitative bacteial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:138-144.
50. Rouby JJ, Martin De Lassale E, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, Le Charpentier Y, Grosset J, Viars P. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1059-1066.
51. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, Basset F, Gibert C. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:231-240.
52. Torres A, Fabregas N, Ewig S, de la Bellacasa JP, Bauer TT, Ramirez J. Sampling methods for ventilator-associated pneumonia: validation using different histologic and microbiological references. *Crit Care Med* 2000;28:2799-2804.
53. Niederman MS. Guidelines for the management of respiratory infection: why do we need them, how should they be developed, and can they be useful? *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:161-165.
54. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, Mariano N, Marks S, Burns JM, Dominick D, *et al*. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998;280:1233-1237

55. Kollef MH, Sharpless L, Vlasnik J, Pasque C, Murphy D, Fraser VJ. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. *Chest* 1997;112:666-675.
56. Hastane Kökenli Pnömoni: Tanı ve Tedavi Rehberi. *Klinik Dergisi*. 1998; 11(özel sayı):11-16.
57. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*. 1993;94:281-288.
58. Woske HJ, Roding T, Schulz I, Lode H. Ventilator-associated pneumonia in a surgical intensive care unit: epidemiology, etiology and comparison of three bronchoscopic methods for microbiological specimen sampling. *Crit Care* 2001;5:167-173.
59. Lambert RS, Vereen LE, George RB. Comparison of tracheal aspirates and protected brush catheter specimens for identifying pathogenic bacteria in mechanically ventilated patients.. *Am J Med Sci* 1989;297:377-382.
60. Papazian L, Thomas G, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J, Bollet C, Fuentes P, Gouin F. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Car Med* 1995;152:1982-1991.
61. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Guiguet M, Trouillet JL, Domart Y, Pierre J, Gibert C. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:110-116.
62. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest*. 1993;103:547-553.
63. Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, Wolff M. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med*. 1998 Feb;26:236-244.

64. Wermert D, Marquette CH, Copin MC, Copin MC, Wallet F, Fraticelli A, Ramon P, Tonnel AB. Influence of pulmonary bacteriology and histology on the yield of diagnostic procedures in ventilator-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:139-147.
65. Marquette CH, Georges H, Wallet F, Ramon P, Saulnier F, Neviere R, Mathieu D, Rime A, Tonnel AB. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:138-144.
66. Wood AY, Davit AJ2nd, Ciraulo DL, Arp NW, Richart CM, Maxwell RA, Barker DEA. A prospective assessment of diagnostic efficacy of blind protective bronchial brushings compared to bronchoscope-assisted lavage, bronchoscope-directed brushings, and blind endotracheal aspirates in ventilator-associated pneumonia. *J Trauma* 2003;55:825:834.
67. Wu CL, Yang DLe, Wang NY, Kuo HT, Chen PZ. Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with treatment failure. *Chest*. 2002;122:662-668.
68. Sachdev A, Chugh K, Sethi M, Gupta D, Wattal C, Menon G. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in children in resource-limited setting: a comparative study of bronchoscopic and nonbronchoscopic methods. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11:258-266.
69. Bacakoğlu F, Uysal F, Başoğlu Ö, Aydemir Ş, Arda B. Ventilatör ilişkili pnömonide non-bronkoskopik mini-BAL'ın tanısal değeri. *Solunum* 2007;9:139-146.
70. Torres A, el-Ebiary M, Padró L, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, Ramirez J, Xaubet A, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:324-31.
71. Rennard SI, Ghafouri M, Thompson AB, Linder J, Vaughan W, Jones K, Ertl RF, Christensen K, Prince A, Stahl MG. Fractional processing of sequential bronchoalveolar lavage to separate bronchial and alveolar samples. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Jan;141(1):208-17.

72. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1991 May;143(5 Pt 1):1121-9.
73. Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J, Bollet C, Fuentes P, Gouin F. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Dec;152(6 Pt 1):1982-91.