

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ TANISINDA KULLANILAN
ENDOTRAKEAL ASPIRAT KÜLTÜRÜ İLE MİNİ-BAL
KÜLTÜRÜNÜN KARŞILAŞTIRILMASI**

Cumhur ARTUK
Hv.Tbp.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi'nin
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Programı İçin ÖngördüĐü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıŐtır.

TEZ DANIŞMANI
Doç.Tbp.Alb. Hanefi Cem GÜL

ANKARA
2011

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na:

“Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanısında Kullanılan Endotrakeal Aspirat Kültürü İle Mini-BAL Kültürünün Karşılaştırılması” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Doç.Tbp.Alb. Hanefi Cem GÜL
GATA Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD.

Üye : Prof.Hv.Tbp.Tuğg. Can Polat EYİGÜN
GATA Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD.

Üye : Prof.Tbp.Alb. Oral ÖNCÜL
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Servisi

Üye : Doç.Tbp.Alb. Hanefi Cem GÜL
GATA Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD.

ONAY:

Hv.Tbp.Yzb. Cumhur ARTUK'un 20/06/2011 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof.Tbp.Tümgeneral
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı, Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı Yoğun Bakım Ünitesi ile Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nda yapıldı.

Bu çalışmada, özellikle yoğun bakım ünitelerinde ventilatör ilişkili pnömoniye (VİP) neden olan olası etkeni hızlı ve doğru tanımlamak için kullanılan endotrakeal aspirat (ETA) ve mini-Bronkoalveolarlavaj (BAL) yöntemleri ile alınan kültür sonuçlarının kıyaslanması amaçlandı.

Çalışmamda bana her türlü yardım ve desteği sağlayan ve eğitimim süresince bilgi ve becerimin artmasında değerli katkıları bulunan, başta Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof.Dr. Can Polat EYİGÜN olmak üzere, Sayın hocam Prof.Dr. Bülent Ahmet BEŞİRBELLİOĞLU ve tez danışmanım Doç.Dr. Hanefi Cem GÜL'e teşekkürü borç bilirim.

Eğitimim süresince değerli katkılarıyla emeği geçen, Doç.Dr. İsmail Yaşar AVCI, Doç.Dr. Ömer COŞKUN, Yrd.Doç.Dr. Gürkan MERT'e, daha önceki öğretim üyelerimiz; Prof.Dr. Levent GÖRENEK, Doç.Dr. Hakan ERDEM, Yrd.Doç.Dr. Can Murat BEKER'e, kliniğimiz uzmanları; Uzm.Dr. Yavuz ÇEKİLİ, Uzm.Dr. Handan İLHAN, Uzm.Dr. Emine GÜNAL'a, uzmalık öğrenciliği süresince beraber çalıştığımız; Uzm.Dr. Aybars BİLGETÜRK'e, uzmanlık öğrencisi arkadaşlarım; Dr. Elif KÜÇÜKLER, Dr. Murat AFYON, Dr. Ümit SAVAŞCI, Dr. Kazım KIRATLI, Dr. Serhat KEŞCİOĞLU, Dr. Gonca FİDAN, Dr. Ertuğrul YAZICI, Dr. Demet EGE, Dr. Emre GÜVEN'e, kliniğimiz hemşireleri ve personeline,

Ve tez çalışmam süresince istemeyerekte olsa zaman zaman ihmal ettiğim sevgili eşim Selen ile kalbimde her zaman yaşayacak rahmetli melek kızım Duru'ya ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen fedakar aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanısında Kullanılan Endotrakeal Aspirat Kültürü İle Mini-BAL Kültürünün Karşılaştırılması

Bu çalışmada, özellikle yoğun bakım ünitelerinde ventilatör ilişkili pnömoniye (VİP) neden olan olası etkeni hızlı ve doğru tanımlamak için kullanılan endotrakeal aspirat (ETA) ve mini-Bronkoalveolarlavaj (BAL) yöntemleri ile alınan kültür sonuçlarının kıyaslanması amaçlanmıştır. Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Acil Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde Haziran 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında mekanik ventilatörde takip edilen 92 hastadan VİP tanısı almış 30 hasta (%32,2) çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesi ile mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda; hasta yaşı ($p<0,001$) ve mekanik ventilasyon uygulama süresi ($p<0,001$), VİP gelişimi açısından birer risk faktörü olarak değerlendirildi. VİP gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik pulmoner enfeksiyon skoru (CPIS) arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Mekanik ventilatörde olan hastalarda VİP tanısında CPIS skoru kullanımının faydalı olacağı düşünüldü. ETA ve mini-BAL kültür yöntemleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p=0,464$). ETA örnek kültürlerinden; 8'inde (%27) kontaminasyon, 6'sında (%20) üreme olmadığı görüldü. Mini-BAL örnek kültürlerinde ise kontaminasyon görülmeydi. ETA örnek kültüründe kontaminasyon olan 8 hastadan alınan mini-BAL kültürlerinden 7'sinde (%87,5) patojen olarak kabul edilen bakteri üremesi görüldü. Çalışmamız sonucunda ETA ve mini-BAL kültür yöntemleri arasında anlamlı bir korelasyon olmaması, ETA kültür yöntemlerinde artan kontaminasyon riski, distal hava yolu örneği elde etmede en başarısız yöntemin ETA olması nedeniyle VİP'e neden olan bakterinin araştırılmasında ETA yerine mini-BAL örneklemesinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler : Ventilatör ilişkili pnömoni, mini-BAL, ETA

Yazar Adı : Hv.Tbp.Yzb. Cumhur ARTUK

Danışman : Doç.Tbp.Alb. Hanefi Cem GÜL

SUMMARY

The comparison between the cultures of endotracheal aspiration and mini-BAL used in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia

The objective of this study was to compare the results of cultures obtained via mini-bronchoalveolar lavage (BAL) and endotracheal aspiration techniques, used for quick and accurate determination of pathogens causing ventilator-associated pneumonia in intensive care units. Of the 92 patients on mechanical ventilation followed at emergency intensive care unit of Gülhane Military Medical School between June 2010 and June 2011, 30 patients (32.2%) diagnosed of having ventilator-associated pneumonia were included in this study. After performing multivariate logistic regression analysis age of patient and duration of mechanical ventilation were found as independent risk factors for ventilator-associated pneumonia development. There was a statistically significant difference in clinical pulmonary infection score (CPIS) between patients developed ventilator-associated pneumonia and not ($p<0.001$). The use of CPIS for ventilator-associated pneumonia diagnosis was thought as beneficial in patients on mechanical ventilation. There was no positive correlation between culture techniques of mini-BAL and endotracheal aspiration ($p=0.464$). In endotracheal aspiration samples 8 were contaminated and 6 were with no isolation, but there was no contamination in mini-BAL samples. Of the 8 samples in endotracheal aspiration group, 7 (87.5%) demonstrated bacterial proliferation considered as the pathogen. In conclusion we think that it would be more suitable to use mini-BAL instead of endotracheal aspiration to isolate pathogen causing ventilator-associated pneumonia, due to no positive correlation existing between endotracheal aspiration and mini-BAL culturing techniques, high risk of contamination in endotracheal aspiration culturing techniques and it's being worst technique in obtaining samples from distal airway.

Keywords : Ventilator associated pneumonia, Mini-BAL, ETA

Author : Hv.Tbp.Yzb. Cumhuri ARTUK

Counselor : Doç.Tbp.Alb. Hanefi Cem GUL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanımlar.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etiyoloji	6
2.4. Patogenez	9
2.5. Risk Faktörleri	10
2.5.1. Hastanede Gelişen Pnömoni Gelişimine Yol Açan Risk Faktörleri	10
2.5.1.1. Hastayla İlişkili Risk Faktörleri.....	10
2.5.1.2. Enfeksiyon Kontrolü İle İlişkili Faktörler	11
2.5.1.3. Tedavi ve Girişimlere Bağlı Faktörler	11
2.5.1.4. Etkene Ait Faktörler.....	12
2.5.2. Mortaliteyi Artıran Risk Faktörleri	12
2.5.3. Yüksek Riskli Çok İlaça Dirençli Bakterilerin Etken Olarak Karşılaşılmasında Rol Oynayan Risk Faktörleri	12
2.6. Tanı	13
2.7. Tedavi	22
2.8. Korunma	27
2.8.1. Enfeksiyon Sürveyansı ve Çalışanın Eğitimi	28
2.8.2. Mikroorganizmaların Eradikasyonu ve/veya Kişiden Kişiye Geçişin Önlenmesi.....	30

2.8.3. Enfeksiyon İçin Konak Risk Faktörlerinin Değiştirilmesi	31
GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Vakaların Seçimi ve Verilerin Toplanması	33
3.2. Örneklerin Alınması ve Mikrobiyolojik İşlemler.....	34
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	36
BULGULAR.....	37
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	37
4.2. Mikrobiyolojik Kültür Sonuçları	39
4.3. Verilerin Değerlendirilmesi	41
TARTIŞMA.....	43
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR	55
EKLER	70
EK-1: Mekanik Ventilasyona Bağlı Hasta Takip Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARDS	:	Akut Respiratuvar Distress Sendromu
ark.	:	Arkadaşları
APACHE II	:	Acute Physiologic Assessment and Control Health Evaluation
BAL	:	Bronkoalveoler lavaj
BBS	:	Blind Bronchial Sampling
BPSB	:	Blind protected specimen brush
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
CDC	:	Centers for Disease Control and Prevention
cfu	:	Koloni
cm	:	Santimetre
CPIS	:	Klinik pulmoner enfeksiyon skoru
CRP	:	C Reaktif Protein
EMB	:	Eozin-Metilen Blue Agar
EPIC	:	European Prevalence of Infection in Intensive Care
ETA	:	Endotrakeal aspirat
FiO₂	:	Fraction of inspired oxygen
g	:	Gram
HGP	:	Hastanede gelişen pnömoniler
HGTB	:	Hastanede gelişen trakeobronşit
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
IgG	:	İmmünglobulin G
IgM	:	İmmünglobulin M
i.v.	:	İntravenöz
KKA	:	Koyun kanlı agar
KOAH	:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
kob	:	Koloni oluşturan birim
L	:	Litre
max.	:	Maksimum
MDR	:	Multidrug resistance
mg	:	Miligram

mL	:	Mililitre
MIK	:	Minimal İnhibisyon Konsatrasyonu
min.	:	Minimum
Mini-BAL	:	Non-bronkoskopik korunmuş bronkoalveolar lavaj
MODS	:	Multiorgan disfonksiyon sendromu
MRSA	:	Metisilin dirençli <i>S. aureus</i>
MSSA	:	Metisilin duyarlı <i>S. aureus</i>
NBK-BAL	:	Non-bronkoskopik korunmuş bronkoalveoler lavaj
NNIS	:	National Nosocomial Infection Surveillance
PaO₂	:	Parsiyel Oksijen Basıncı
PSB	:	Korunmuş fırça yöntemi
PTC	:	Protected Telescoping Cathater
RSV	:	Respiratuar Sinsityal Virus
SaO₂	:	Arteriyel oksijen satürasyonu
SBİP	:	Sağlık bakımıyla ilişkili pnömoni
spp.	:	Subspecies
SPSS	:	Statistical Package for the Social Sciences
TTA	:	Transtacheal aspirasyon
TTİAB	:	Transtoraksik ince iğne aspirasyon biyopsisi
VATS	:	Video Assisted Thoracoscopic Surgery
vb.	:	Ve bunun gibi
VİP	:	Ventilatörle ilişkili pnömoni
VİSA	:	Vankomisin-intermediate <i>S.aureus</i>
VİTB	:	Ventilatörle ilişkili trakeobronşit
VRSA	:	Vankomisin dirençli <i>S.aureus</i>
YBÜ	:	Yoğun Bakım Üniteleri
µm	:	Mikrometre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	VİP tanısı için American College of Chest Physicians tarafından önerilen algoritma	21
2.2.	VİP'te hasta gruplarına göre ampirik tedavi yaklaşımları	24
3.1.	Endotrakeal Aspirasyon Sondası	34
3.2.	Mini-BAL kateteri (Combicath®)	35

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Hastanede gelişen pnömoni etkenleri	7
2.2.	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından sürveyans amacıyla kullanılması önerilen tanı kriterleri	14
2.3.	Klinik pulmoner enfeksiyon skoru (CPIS)	15
2.4	VİP tanısında kullanılan invazif yöntemlerin avantaj ve dezavantajları	18
2.5.	Hastanede gelişen pnömonide gruplara göre etkenler	23
2.6.	Nozokomiyal Pnömonilerin Önlenmesi ile İlgili Öneriler	28
4.1.	Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı	37
4.2.	VİP gelişmeyen hastaların yaş, mekanik ventilasyonda takip süresi ve CPIS skoru özellikleri	38
4.3.	VİP gelişen hastaların yaş, mekanik ventilasyonda takip süresi ve CPIS skoru özellikleri	39
4.4.	ETA ve mini-BAL örnek kültürlerinde üreme sonuçları	40
4.5.	Kontamine ETA örneği olan hastalarda mini-BAL örneği kültür sonuçları	41
4.6.	Üreme olmayan ETA örneği olan hastalarda mini-BAL örneği kültür sonuçları	41
5.1.	VİP olgularının insidansı ve mortalite oranları	44
5.2.	VİP'li hastaların yaş, mekanik ventilasyon süresi ve CPIS skorları	46
5.3.	Bronkoskopik olmayan invazif yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri	47
5.4.	VİP etkenlerinin dağılımı	49

GİRİŞ

Hastane enfeksiyonları günümüzde mortalite ve morbiditenin önemli nedeni olmayı sürdürmektedir (1). Hastanede gelişen pnömoniler (HGP), hastane enfeksiyonları arasında sıklık yönünden üriner sistem enfeksiyonlarının ardından ikinci sırada yer almaktadır (2,3). Ülkemizde yapılmış çalışmalar değerlendirildiğinde HGP'nin bütün dünyada olduğu gibi hastane enfeksiyonları arasında 2. veya 3. sıklıkta olduğu görülmektedir (4-13). Son yıllarda HGP başlığı altında temel tanı ve tedavi yaklaşımları açısından HGP'den farklılık göstermeyen ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), sağlık bakımıyla ilişkili pnömoni (SBİP), hastanede gelişen trakeobronşit (HGTB), ventilatörle ilişkili trakeobronşit (VİTB) gibi yeni kavramlar tanımlanmıştır (14).

VİP, entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömonidir (4). Trakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanması pnömoni insidansını 7 ile 21 kat artırır. VİP tanısı için standartların bulunmayışı epidemiyolojik değerlendirme için istatistiksel bilginin yeterli olmamasına yol açmıştır.

VİP'ye neden olan etiyolojik ajanlar çok geniş bakteriyel spekturuma sahiptir. VİP etiyolojisinde yer alan mikroorganizmalar, altta yatan hastalık, risk faktörlerinin varlığı ve pnömoninin ortaya çıkış süresi ile değişebilmektedir. Erken pnömonilerde temel etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*'tur. Geç başlangıçlı pnömoniler daha çok çoklu ilaç direncine sahip mikroorganizmalarla gelişmekte olup %55-85 oranıyla ilk sıralarda *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* subspecies (spp.), *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. gibi Gram negatif etkenler yer alırken, Gram pozitif koklar; özellikle de *S. aureus* olguların %20-30'unda etken olarak görülmektedir.

VİP tanısını koymak oldukça güçtür. Yapılan çalışmalarda klinik olarak VİP tanısı konulan hastaların %50'sinde VİP bulunmazken, gerçekten VİP'i olan hastaların yaklaşık olarak 1/3'üne tanı konulamadığı görülmüştür. Bu nedenle klinik olarak VİP düşünülen hastaların tanısı mikrobiyolojik kültürlerle

desteklenmelidir. Solunum yolu örnekleri bronkoskopik ve non-bronkoskopik yöntemlerle elde edilmektedir. Günümüzde kullanım kolaylığı, maliyetinin daha az olması nedeniyle non-bronkoskopik yöntemler daha çok tercih edilmektedir.

Tanıda yardımcı olarak günümüzde en sık kullanılan yöntem endotrakeal aspirat (ETA) örneğinin mikrobiyolojik olarak incelenmesidir. Tanı amacıyla kullanılan bir başka yöntemde mini-BAL (non-bronkoskopik korunmuş bronkoalveolar lavaj, NBK-BAL, PTC) örneğinin incelenmesidir. Bu yöntemin en önemli avantajı olası üst hava yolları florası ile kontaminasyonun minimal düzeye indirilmesidir.

Bu çalışmada, özellikle yoğun bakım ünitelerinde ventilatör ilişkili pnömoniye neden olan olası etkeni hızlı ve doğru tanımlamak için kullanılan endotrakeal aspirat ve mini-Bronkoalveolarlavaj (BAL) yöntemleri ile alınan kültür sonuçlarının kıyaslanması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Hastane enfeksiyonları günümüzde mortalite ve morbiditenin önemli nedeni olmayı sürdürmektedir (1). Hastanede gelişen pnömoniler (HGP), hastane enfeksiyonları arasında sıklık yönünden üriner sistem enfeksiyonlarının ardından ikinci sırada yer almaktadır (2,3). Ülkemizde yapılmış çalışmalar değerlendirildiğinde HGP'nin bütün dünyada olduğu gibi hastane enfeksiyonları arasında 2. veya 3. sıklıkta olduğu görülmektedir (4-13).

2.1. Tanımlar

Son yıllarda HGP başlığı altında temel tanı ve tedavi yaklaşımları açısından HGP'den farklılık göstermeyen ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), sağlık bakımıyla ilişkili pnömoni (SBİP), hastanede gelişen trakeobronşit (HGTB), ventilatörle ilişkili trakeobronşit (VİTB) gibi yeni kavramlar tanımlanmıştır (14).

Hastanede gelişen pnömoni (HGP); Genellikle hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ve hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni olguları ile, hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanır (15,16).

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP); Entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömonidir (4).

Sağlık Bakımı ile ilişkili Pnömoni (SBİP); SBİP'ye ait yayınlar sınırlıdır. Ancak tanı ve tedavilerinin HGP'de tanımlananlar gibi yapılması önerilmektedir. Aşağıdaki özelliklerden birine sahip kişilerde gelişen pnömonilerdir (15).

- Son 90 gün içinde iki gün veya daha fazla hastanede yatma
- Sağlık bakımı için uzun süreli bakım evinde kalma
- Evde infüzyon tedavisi (antibiyotik dahil)
- Evde bası yarası bakımı yapılması
- Son 30 gün içinde hemodiyaliz merkezine tedavi amaçlı devam etme
- Aile bireylerinde çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu varlığı

Hastanede Gelişen Trakeobronşit (HGTB); 48-72 saattir hastanede yatan hastalarda; akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın başka nedene bağlı olmayan; vücut ısısının $> 38^{\circ}\text{C}$, pürülan balgam, lökositoz ya da lökopeni kriterlerinden ikisinin varlığı durumudur (15).

Ventilatörle İlişkili Trakeobronşit (VİTB); 48-72 saattir ventilatöre bağlı hastalarda; akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın başka nedene bağlı olmayan, vücut ısısının $> 38^{\circ}\text{C}$, pürülan balgam, lökositoz ya da lökopeni kriterlerinden ikisinin varlığı durumudur (15).

HGP olgularının sık görülmesinin yanı sıra, tüm nozokomiyal enfeksiyonlar içinde en yüksek mortaliteye sahip olması önemini bir kat daha arttırmaktadır. HGP olgularının gelişimi yönünden en yüksek riske sahip hasta grubunu entübe edilen, mekanik ventilatöre bağlanan ve çoğunlukla Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) yatmakta olan hastalar oluşturmaktadır (17). Bu nedenle HGP'ler içerisinde VİP önemli bir alt başlık oluşturmaktadır. VİP'de mekanik ventilasyon süresine göre iki alt başlıkta incelenmektedir. Mekanik ventilasyon uygulamasından 96 saat içerisinde gelişen pnömoniye erken başlangıçlı VİP, 96 saatten sonra gelişirse geç başlangıçlı VİP adı verilir (1).

2.2. Epidemiyoloji

HGP, hastaneye yatan hastalar arasında %0,5-2 oranında görülür. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) sonuçlarına göre HGP tüm hastane enfeksiyonlarının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (1), ülkemizdeki veriler %11-30 arasında (ortalama %19) olduğunu göstermektedir (14). Ancak hastanın hastanede bulunduğu kliniğe göre sıklığı değişebilmektedir. YBÜ'lerinde tedavi edilen hastalarda HGP görülme sıklığı 5-10 kat fazla olup ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu oran 20 kata ulaşmaktadır (18). YBÜ'deki nozokomiyal enfeksiyonların %25'i akciğer enfeksiyonlarıdır. HGP oranları hastanın hastanede kalış süresinin azalmasıyla ve akut bakım merkezlerinden diğer sağlık bakım alanlarına transferi ile değişir. HGP insidansı eğitim hastanesi dışında bin yatak gününe 4,2 iken üniversite hastanelerinde 7,7 olarak belirlenmiştir (1).

Trakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanması pnömoni insidansını 7 ile 21 kat arttırır. Farklı araştırma sonuçlarına göre mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %28-85' inde VİP gelişebilmektedir (19-25). Yoğun bakımda kalış süresi dikkate alındığında 1000 hasta yatış gününde 12,5, ventilatöre bağlanan hastalarda 1000 ventilatör gününde 2,5-39 (26,27); ülkemizde yapılmış çok merkezli çalışmalarda ise 1000 ventilatör gününde 16,4- 26,5 olarak bildirilmektedir (21,26,28). Bu oranlar medikal YBÜ'nde 1000 ventilatör gününde 7,3 iken, cerrahi YBÜ'nde 13,2'dir. Travma (%44) ve cerrahi girişimlerde (%17.5) atak oranı yüksektir (29).

Hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında en sık mortalite nedeni pnömonilerdir. Ülkemizde HGP saptanan olgularda kaba mortalite oranı %30-87 arasında değişmektedir (21,22,30). Bu oran pnömoniye bağlı mortaliteyi göstermemekle birlikte yapılan bir çalışmada pnömoni gelişmesinin yoğun bakım birimi hastalarında mortaliteyi 3 kat artırdığı gösterilmiştir (31). VİP'e atfedilen mortalite enfekte eden mikroorganizma, eşlik eden hastalıklar, konağın yanıtı, başlangıç zamanı gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Rello ve arkadaşlarının (32) yaptığı çalışmada VİP'in hastanede yatış gününü 12 gün, mekanik ventilasyonu 10 güne arttırdığı, YBÜ'nde kalış süresinin 6 gün uzamasına ve hastane giderlerinin 12.000 ila 40.000 dolara ulaştığını bildirilmiştir.

EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care) çalışması, 1417'si Batı Avrupa YBÜ'lerinden olmak üzere toplam 10.038 hastayı içermektedir. Bu çalışmada YBÜ'nde yatan hastaların %45'nin enfekte olduğu bildirilmektedir. Bu enfeksiyonların %31'i hastane kaynaklı enfeksiyonlardır. Hastane kaynaklı enfeksiyonların 2-3'ü aslında YBÜ kaynaklıdır. YBÜ kaynaklı enfeksiyonlarında %47'i pnömonidir (33). Alberti ve arkadaşlarının (34), 14.364 hastayı içeren çok merkezli çalışmasında YBÜ kaynaklı enfeksiyonların %42'nin pnömoni olduğu bildirilmiştir. 1992-1998 arası NNIS verilerine göre YBÜ kaynaklı enfeksiyonların %31'i pnömoni ve bu pnömonilerin %83'ü VİP'dir (35).

VİP tanısı için standartların bulunmayışı epidemiyolojik değerlendirme için istatistiksel bilginin yeterli olmamasına yol açmıştır. VİP, mekanik

ventilasyon uygulandıktan sonra akciğer parankim dokusunun enfektif ajanlarla inflamasyonu şeklinde tanımlanmaktadır. Fakat bu tanım her zaman kabul görmemiş olup, histopatolojik tanımlamalar her zaman geçerli olmayabilir. Patologlar tarafından akciğer loblarının lokal inflamasyonu gözden kaçabilir ve yapılmış olan mikrobiyolojik çalışmalar negatif sonuçlanabilir (36). Bu alanda altın standartın olmayışı ve tanı için birkaç yöntemin irdelenmesi günümüzdeki çalışmaların çoğuna kaynak teşkil etmektedir.

2.3. Etiyoloji

HGP ve VIP'ye neden olan etiyolojik ajanlar çok geniş bakteriyel spekturuma sahiptir. Son yirmi yılda antibiyotiklere dirençli ve ya çoklu ilaç direncine sahip patojenlerin neden olduğu HGP vakaları dramatik şekilde artmıştır (29). Pnömoniye sebep olan mikroorganizmalar hastanın kendi florasından, çevresel kaynaklardan, diğer hastalardan, ziyaretçilerden, hastane çalışanlarından orijin alabilir.

HGP'de çoğunlukla hastanın endojen florasına ait mikroorganizmalar etkindir. Bu etkenler hastaneye yatış sırasında hastanın orofarenksinde mevcut olabileceği gibi (primer endojen), hastaneye yatış sonrasında kolonize olan dirençli hastane bakterileri de (sekonder endojen) olabilir. Ekzojen kaynaklı HGP etkenleri ise invazif girişimler sırasında ya da hastane personelinin elleri aracılığı ile bulaştırılan hastane etkenleridir (14).

HGP ve VIP etiyolojisinde yer alan mikroorganizmalar, altta yatan hastalık, risk faktörlerinin varlığı ve pnömoninin ortaya çıkış süresi ile değişebilmektedir. Hastanın hastaneye yatışından itibaren ilk 4 gün içerisinde oluşan pnömoniler erken başlangıçlı olarak adlandırılır ve genellikle toplum kökenli, direnç oranları daha düşük mikroorganizmalarca gelişir. Erken pnömonilerde temel etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*'tur. Hastanın hastaneye yatışının 5nci gün ve sonrasında gelişen pnömonilerse geç başlangıçlı olarak adlandırılır. Geç başlangıçlı pnömoniler daha çok çoklu ilaç direncine sahip mikroorganizmalarla gelişmekte ve bu hastalarda mortalite ve

morbidite erken başlangıçlı pnömonilere nazaran daha yüksek olmaktadır (37). Geç başlangıçlı pnömonilerde %55-85 oranıyla ilk sıralarda *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. gibi Gram negatif etkenler yer alırken, Gram pozitif koklar; özellikle de *S. aureus* olguların %20-30'unda etken olarak görülmektedir (24). Bunların önemli bir kısmı metisiline dirençli kökenlerdir. Etiyolojide yer alan mikroorganizmalar ve sıklıkları Tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Hastanede gelişen pnömoni etkenleri

Mikroorganizma	İzolasyon sıklığı (%)
• Erken bakteriyel pnömoni	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5-20
<i>Haemophilus influenzae</i>	<5-15
<i>Staphylococcus aureus</i> (Metisiline duyarlı)	
• Geç bakteriyel pnömoni	
Aerop gram-negatif bakteriler	≥ 20-60
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Enterobacter</i> spp	
<i>Acinetobacter</i> spp	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Escherichia coli</i>	
Gram-pozitif koklar	
<i>Staphylococcus aureus</i> (Metisiline dirençli)	20-30
• Erken ve geç pnömoniler	
Anaerop bakteriler	0-35
<i>Legionella pneumophila</i>	0-10

Ülkemizde elde edilen surveyans verilerine göre yoğun bakım enfeksiyonlarının yaklaşık %5-10'unda etken olduğu saptanan *S.aureus* suşlarının %60-95'ini metisiline dirençli suşlar oluşturmaktadır. Diğer

gelişmekte olan ülkelerde de benzer sonuçlar söz konusudur (26,28,38). Dünyada klinik izolatlardan elde edilen vankomisin-intermediate *S.aureus* (VISA) (Minimal İnhibisyon Konsatrasyonu (MİK)= 8-16 miligram (mg) / Litre (L)) ve vankomisin dirençli *S.aureus* (VRSA; MİK=32-1024 mg/L) suşlarının hiçbirisi solunum örneklerinden izole edilmemiştir. Linezolid direnci de nadir olmakla birlikte söz konusu olabilir. *İnfluenza* virus enfeksiyonu, koma, kafa travması, merkezi sinir sistemi cerrahisi, diabetes mellitus, renal yetersizlik gibi risk faktörlerinin varlığında *S. aureus* sıklığı artmaktadır (15).

Acinetobacter türleri ülkemizde yoğun bakım enfeksiyonlarına, özellikle ventilatörle ilişkili pnömonilere sebep olan sorun bakterilerdendir (39). Sulbaktam kombinasyonları ve karbapenemler tedavide kullanılması önerilen etkin antibiyotikler olmakla beraber son yıllarda bu ilaçlara da yüksek oranda direnç görülmektedir (40). Karbapenemlere ve geniş spektrumlu sefalosporinlere, penisilinlere direnç plazmid üzerinden veya transpozonlarla yayılan veya yapısal beta-laktamazlar sebebi ile olmaktadır (41,42).

HGP ve özellikle VİP'lerde birden fazla etken söz konusu olabilir (15,10,21,22,43-51). Polimikrobiyal flora özellikle rekürrenslerin sık gözlemlendiği durumlarda karşımıza çıkar. Anaerop etkenler ise özellikle orotrakeal olarak intübe edilen hastalarda ve ilk 5 günde gelişen VİP'lerde daha sık olarak saptanmıştır (43-45). Ayrıca aspirasyon pnömonilerinde, nekrotizan pnömonilerde, akciğer absesinde ve plevrapulmoner enfeksiyonlarda daha sık izole edilirler. Su kaynaklarında *Legionella pneumophila* saptanan hastanelerde ayırıcı tanıda *Legionella* pnömonisi düşünülmelidir.

Ülkemizde de benzer etken dağılımı izlenmektedir (5,10,18,21,22,24,30,49,52-55). Her hastanenin hatta hastane içindeki değişik birimlerin etken dağılımı farklılık gösterebilir. Ayrıca direnç dağılımının da farklı olabileceği bilinmelidir. Bu mikroorganizmaların antimikrobiyallere direnç oranları ülkemizde genel olarak yüksektir (21,23,24,49,55). *Candida* türleri ve *Aspergillus fumigatus* gibi mantarlarca oluşturulan HGP; organ transplantasyonu yapılmış, immunsuprese veya nötropenik hastalarda daha sık, bu grup hastalar dışında da sık olmayarak görülebilir. Nötropenik

hastalar dışında bronkoskopik veya non-bronkoskopik alt solunum yolu örneklerinde *Candida spp.* üremesi sıklıkla kolonizasyonu yansıtır (56,57).

2.4. Patogenez

Alt solunum yolu enfeksiyonu gelişebilmesi için, alt solunum yollarına yeterli miktarda virülen mikroorganizmanın ulaşması ve konak savunmasında bozulmanın da bu duruma eşlik etmesi gerekmektedir. Pnömoninin patogenezi konak ile mikroorganizma arasındaki direkt ilişkilerle bu dinamikleri kolaylaştıran epidemiyolojik değişkenleri içerir (1). HGP’lerde ise; genellikle hastaneye yatışın ilk 48 saatinde, hastanın normal üst solunum yolları florasının hastanedeki dirençli mikroorganizmalar ile yer değiştirmesi ve bu mikroorganizmaların aspirasyonu söz konusudur.

HGP’ler başlıca üç yolla gelişmektedir; orofarenkse kolonize olan mikroorganizmaların mikroaspirasyonu, inhalasyon ve hematogen yolla olmaktadır. Orofarinksteki mikroorganizmaların aspire edilebilmesi için konağa ait bazı faktörler gerekmektedir. Hastanın bilinç düzeyindeki değişiklikler, solunum sistemine uygulanan invazif girişimler, mekanik ventilasyon, kusma, yutma refleksinin azalması, gastrointestinal sistemin invazif girişimleri ve cerrahi girişimler bunların başında gelmektedir (58,59).

VİP gelişmesinde de ilk basamak endotrakeal tüpün yerleştirilmesidir. Bu sayede konak savunma mekanizmalarının başında gelen anatomik bariyerler (glottis, larinks) aşılmış olur. Endotrakeal tüp yerleştirilmesinin hemen ardından hastalarda tüp balonunun kenarındaki mukozada, mukoza hasarlanması ve mukosiliyer aktivitede bozulma meydana gelmektedir. Entübasyon tüpü balonunun kenarında oral sekresyonlar, bakteriden zengin sıvılar birikmektedir. Bunlar mikroaspirasyonlara neden olmakta ve böylelikle de mikroorganizmaların solunum yollarına doğrudan bulaşı meydana gelmektedir. Ayrıca, entübasyon tüpünün içerisinde gelişen biyofilm tabakasına yerleşen mikroorganizmaların da, aspirasyon sırasında, bronkoskopi esnasında veya serum fizyolojik uygulama sırasında alt solunum yollarına gidebilmektedir (37). Biyofilm tabakasına yerleşmiş olan

mikroorganizmalar hem kullanılan antiyotiklerden hem de konağın savunma mekanizmalarından korunmuş olmaktadır (29).

Kontamine solunum cihazları, entübasyon tüpleri ve nebulizasyon cihazlarından kaynaklanan 5 mikrometre (μm)'den küçük ve mikroorganizmalar içeren partiküllerin inhalasyon yolu ile alt solunum yollarına ulaşması sonucu da HGP gelişebilmektedir. Hematojen yol nadir olup, flebit, endokardit gibi başka bir enfeksiyon odağından bakteriyemi ile etkenler alt solunum yollarına ulaşp HGP oluşturabilir. İmmünoşüpresyon, kanser ve geniş yanıklarda gastrointestinal sistemdeki bakterilerin translokasyonu, bakteriyemi sonucunda HGP gelişimine yol açabilir (59).

2.5. Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin bilinmesi HGP ve VİP vakalarının önlenmesinde yardımcı olmaktadır. HGP ve VİP gelişmesini kolaylaştıran, mortalite ve morbiditesinin artmasına neden olan çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Bu risk faktörleri 3 ana grup altında toplanmaktadır;

1. HGP gelişimine yol açan risk faktörleri
2. Mortaliteyi artıran risk faktörleri
3. Yüksek riskli çok ilaca dirençli bakterilerin etken olarak karşılaşılmada rol oynayan risk faktörleri

2.5.1. HGP Gelişimine Yol Açan Risk Faktörleri (15,16,20,60-62)

2.5.1.1. Hastayla İlişkili Risk Faktörleri

a) Konak savunma mekanizmalarının zayıflaması; Koma, malnütrisyon, uzun süre hastanede kalma, hipotansiyon, metabolik asidoz, sigara kullanımı, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS), hipoalbüminemi, kistik fibroz, bronşektazi, diabetes mellitus, alkolizm, solunum yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği veya diyaliz uygulaması, nöromüsküler hastalıklar, hava yolu reflekslerinin azalması, santral sinir sistemi patolojileri, Acute

Physiologic Assessment and Control Health Evaluation (APACHE II) > 16, travma, kafa travması, sinüzit, erkek cinsiyet, sonbahar- kış mevsimi, aspirasyon, organ yetersizlik indeksi ≥ 3 .

b) İleri yaş: (>60 yaş)

2.5.1.2. Enfeksiyon Kontrolü İle İlişkili Faktörler

a) Hastane enfeksiyonu kontrolüne yönelik genel kurallara uyulmaması:

- Hastane personelinin elleri ile kontaminasyonu
- Kontamine solunumsal tedavi araçlarının kullanımı
- Entübe hastanın transportu

b) Uygunsuz antibiyotik kullanımı

2.5.1.3. Tedavi ve girişimlere bağlı faktörler:

i. Medikal tedaviye bağlı risk faktörleri

- Sedatifler, kortikosteroid, sitostatik ajanlar, antasidler ve H2 reseptör blokerleri
- Önceden antibiyotik kullanımı
- Total parenteral beslenme

ii. İnvazif girişimlere bağlı risk faktörleri

- Torako-abdominal cerrahi (uzamış ve komplike girişimler)
- Entübasyon, acil entübasyon, reentübasyon, trakeostomi, bronkoskopi, uzamış mekanik ventilasyon, intrakraniyal basınç monitorizasyonu, nazogastrik sonda ile enteral beslenme uygulanması ve bu uygulamaların “supine” pozisyonda yapılması, ventilatör devrelerinin 48 saatten önce değiştirilmesi, tüp torakostomi, subglottik sekresyonların aspire edilmemesi, endotrakeal balon basıncının gereğinden düşük olması, kardiyopulmoner resüsitasyon

2.5.1.4. Etkene ait faktörler:

- Çok ilaca dirençli bakteri

2.5.2. Mortaliteyi Artıran Risk Faktörleri (63-68)

- i. HGP veya VİP'nin uygun olmayan anibiyotiklerle tedavisi
- ii. Önceden antibiyotik kullanımı
- iii. Pnömoni gelişmeden önce hastanede yattığı süre veya yoğun bakımda kalma
- iv. Uzamış mekanik ventilasyon
- v. Yüksek riskli patojenlerle enfeksiyon
 - *P. aeruginosa*
 - *Acinetobacter spp*
 - *Stenotrophomonas maltophilia*
 - *S. Aureus* (metisiline dirençli)
- vi. Multilober ve/veya bilateral pulmoner infiltratlar
- vii. Altta yatan hastalığın ciddiliği, APACHE II
- viii. Ağır sepsis, septik şok, multiorgan disfonksiyon sendromu (MODS)
- ix. İleri yaş (>65)
- x. Solunum yetersizliğinin ağırlaşması ($PaO_2/FiO_2 < 240$)

2.5.3. Yüksek Riskli Çok İlaça Dirençli Bakterilerin Etken Olarak Karşılaşılmasında Rol Oynayan Risk Faktörleri (52,69)

- i. Son 90 içerisinde antibiyotik kullanımı
- ii. Hastaneye yatışın 5. günü veya sonrasında pnömoni gelişmesi
- iii. Toplumda ya da hastanın tedavi edildiği birimde yüksek antibiyotik direnci olması
- iv. Bağışıklığı baskılayıcı tedavi ve/veya hastalık
- v. Sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni kriterleri olması

2.6. Tanı

HGP veya VİP tanısını koymak oldukça güçtür. Yapılan çalışmalarda klinik olarak VİP tanısı konulan hastaların %50'sinde VİP bulunmazken, gerçekten VİP'i olan hastaların yaklaşık olarak 1/3'üne tanı konulamadığı görülmüştür (70). HGP'ye klinik yaklaşımda, yeni ortaya çıkan semptom ve bulguların pnömoniye bağlı olup olmadığının ortaya çıkarılması, pnömoni olanlarda etken patojenin tanımlanması ve hastalığın şiddetinin saptanması amaçlanır (15). Tanıda tek başına klinik değerlendirme yeterli olmayıp trakeal sekresyonların mikroskopik ve mikrobiyolojik incelenmesi, radyolojik yöntemlere başvurulması gerekmektedir.

Tanı koymada 'Centers for Disease Control and Prevention (CDC)' tanı kriterleri kullanılmaktadır (16). Bu kriterler özellikle HGP'nin süreyans çalışmalarında önerilmektedir. CDC tanı kriterleri Tablo 2.2.'de sunulmuştur. Klinik olarak akciğer grafisinde yeni ya da ilerleyici infiltrasyonu saptanan hastalarda semptom olarak şu belirtilen kriterlerin; $>38^{\circ}\text{C}$ ateş veya hipotermi, lökositoz veya lökopeni varlığı, pürülan sekresyon varlığı, oksijenizasyonda azalma, iki veya daha fazlasının olması HGP veya VİP'in varlığını düşündürmelidir. Bu kriterlere uyulduğu takdirde VİP saptama olasılığı artmakta, buna karşılık akciğer grafisinde yeni infiltrasyon saptanmadığı durumlarda VİP olmama olasılığı daha fazladır.

CDC kriterlerinde her ne kadar mikrobiyolojik tanı yöntemleri opsiyonel olarak belirtilmişse de klinik tanıyı desteklemek amacıyla örnek almak ve mikrobiyolojik incelemede bulunmak tanıyı daha da güçlendirecektir. Örnek almada çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar arasında bronkoskopik ve non-bronkoskopik yöntemler ile örneklerin alınması bulunmaktadır.

HGP düşünülen olgularda dikkatli bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. İlk olarak her hastaya akciğer filmi çekilmelidir. Hastanede yatan hastalarda akciğer grafisinin normal olması hastanın HGP olmadığını önemli bir göstergesidir. Plevral sıvı şüphesi olanlarda toraks ultrasonografisi, nodüler lezyon, bronşektazi, kistik fibroz gibi akciğer hastalığı varlığında ya da tedaviye yanıtız, tanı konamayan olgularda ve yoğun bakım olgularında toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) olanaklar

dahilinde önerilir. Ayrıca mekanik ventilasyon uygulanan hastalardaki pnömoni tanı ve ayırıcı tanısında; nonenfeksiyöz nedenlerin ayırt edilmesi, Akut Respiratuvar Distress Sendromu (ARDS) ve komplikasyonlarının değerlendirilmesinde BT yararlı olabilir

Tablo 2.2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından
sürveyans amacıyla kullanılması önerilen tanı kriterleri

Pnömoni, diğer alt solunum yolları enfeksiyonlarından ayrı olarak tanımlanır. Pnömoni kriterleri, klinik, laboratuvar ve radyografik bulguların değişen kombinasyonlarıdır. Genel olarak, balgam kültürleri pnömoni tanısında yararlı değildir, ama yararlı olabilecek antimikrobiyal duyarlılık verileri sağlar. Bir zaman dilimi içinde çekilen birden fazla akciğer grafileri tek bir grafiden daha yararlı olabilir. Pnömoni için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. Fizik incelemede raller veya perküsyonda matite bulunması ve aşağıdakilerden birinin olması:

- Hastanın pürülan balgam çıkarmaya başlaması veya balgamın niteliğinde değişiklik olması,
- Kan kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,
- Transtrakeal aspirat, bronşial fırçalama veya biyopsi ile elde edilen örnekten patojen izole edilmesi.

2. Akciğer grafisinde yeni veya progresif infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral efüzyon saptanması ve aşağıdaki bulgulardan birinin olması:

- Hastanın pürülan balgam çıkarmaya başlaması veya balgamın niteliğinde değişiklik olması,
- Kan kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,
- Transtrakeal aspirat, bronşial fırçalama veya biyopsi ile elde edilen örnekten patojen izole edilmesi,
- Solunum sekresyonlarından virüs izole edilmesi veya viral antijen saptanması,
- Patojene özgü IgM antikorların bir serumda, IgG antikorlarında dört kat artışın aralıklı iki serumda gösterilmesi,
- Histopatolojik olarak pnömoninin saptanması.

3. 12 aylıktan küçük bebeklerde apne, takipne, bradikardi, wheezing, ronküsler veya öksürükten ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:

- Solunum sekresyonlarında artış görülmesi,
- Hastanın pürülan balgam çıkarmaya başlaması veya balgamın niteliğinde değişiklik olması,
- Kan kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,
- Transtrakeal aspirat, bronşial fırçalama veya biyopsi ile elde edilen örnekten patojen izole edilmesi,
- Solunum sekresyonlarından virüs izole edilmesi veya viral antijen saptanması,
- Patojene özgü IgM antikorların bir serumda, IgG antikorlarında dört kat artışın aralıklı iki serumda gösterilmesi,
- Histopatolojik olarak pnömoninin saptanması.

4. 12 aylıktan küçük bebeklerde akciğer grafisinde yeni veya progressif infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral efüzyon saptanması ve aşağıdaki bulgulardan birinin olması:

- Solunum sekresyonlarında artış görülmesi,
- Hastanın pürülan balgam çıkarmaya başlaması veya balgamın niteliğinde değişiklik olması,
- Kan kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,
- Transtrakeal aspirat, bronşial fırçalama veya biyopsi ile elde edilen örnekten patojen izole edilmesi,
- Solunum sekresyonlarından virüs izole edilmesi veya viral antijen saptanması,
- Patojene özgü IgM antikorların bir serumda, IgG antikorlarında dört kat artışın aralıklı iki serumda gösterilmesi,
- Histopatolojik olarak pnömoninin saptanması.

Akciğer grafisindeki infiltrasyon çok çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Bunlar kardiyojenik ve nonkardiyojenik pulmoner ödem, pulmoner kontüzyon,

ARDS, atelektazi, pulmoner emboli, alveolar hemoraji, hipersensitivite pnömonisi, hipervolemi, aspirasyon pnömonisi, ilaçlara bağlı pnömoni, bronkoalveolar kanser, boğulma, radyasyon pnömonisi, lenfatik metastazlar vb. şeklinde sıralanılabilir.

HGP'nin bir formu olan VİP'in, tanısı oldukça zordur ve uygun tanı stratejisi için tam bir görüş birliği yoktur. Otopsi çalışmalarında; klinik ve radyolojik ölçütler ile VİP tanısı konulan hastaların %29-62'sinde yanlış tanı konulduğu saptanmıştır (70).

Özellikle VİP düşünülen hastalarda klinik pulmoner enfeksiyon skorunun (CPIS) kullanımı da tanı için katkıda bulunabilir (Tablo 2.3.). Bu grup hastada CPIS'in 6 nın üzerinde bulunması pnömoni olasılığını güçlendirir. Ancak bazı yayınlarda CPIS'in asıl kullanım alanının tedavinin değerlendirilmesi ve yönlendirilmesi aşaması olduğu belirtilmektedir (68-75).

Tablo 2.3. Klinik pulmoner enfeksiyon skoru (CPIS).

Değişkenler	Puan 0	Puan 1	Puan 2
Vücut sıcaklığı ($^{\circ}\text{C}$)	$\geq 36.1, \leq 38.4$	$\geq 38.5, \leq 38.9$	$\geq 39, \leq 36$
Lökosit sayısı μL	$\geq 4000, \leq 11.000$	$<4000, >11.000$	
Sekresyon	Yok	Var, pürülan değil	Var, pürülan
PaO ₂ /FiO ₂	>240 ya da ARDS		<240 ve ARDS değil
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Difüz ya da yamalı infiltrasyon	Lokelize infiltrat
Mikrobiyoloji	Üreme yok ya da hafif üreme var	Orta ya da fazla üreme var*	

*Gram boyamada saptananla aynı mikroorganizma ürerse 1 puan daha eklenir.

HGP'de arter kan gazı analizi veya nabız oksimetresi (pulse oksimetre) ile arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂) takibi klinik pnömoni tanısında ve izleminde katkı sağlayabilir.

Etiyolojik tanı amacı ile ilk aşamada balgam, plevra sıvısı, derin trakeal aspirasyon örnekleri ve 30-60 dk arayla, iki ayrı odaktan, iki kez kan kültürü alınmalıdır. Pnömoniye eşlik eden bakteriyemi gösterilir ise komplikasyon olasılığının yüksek olduğu düşünülmelidir. Kan kültürü pozitif ise ayırıcı

tanıda başka enfeksiyon odağı elimine edilmelidir. Balgamın direkt bakısı ve kültür incelemeleri *Mycobacterium tuberculosis* ve *Legionella spp.* gibi sınırlı mikroorganizmalar için güvenilir sonuç verebilir. Ancak diğer mikroorganizmalar için tanı değeri sınırlıdır. Plevra sıvısı varlığında rutin biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkikler yapılmalıdır.

Solunum yolu örneklerinin niteliği son derece önemlidir. Direkt bakıda skuamöz epitel hücre oranının yüksek olması örneklerin üst hava yolu sekresyonlarıyla kontamine olduğunu düşündürür. Bu örnekler dikkatli değerlendirilmelidir. Balgam veya trakeal aspiratın Gram boyalı preparatında; polimorf nüveli lökosit, makrofaj ve bakterilerin varlığı, kültürde üretilen mikroorganizmanın etken olarak kabul edilmesini kuvvetle destekler. Son 72 saatte antibiyotik değişikliği yapılmayan entübe hastalarda ise; trakeal aspiratta bakteri ve inflamatuvar hücre görülmemesi güçlü negatif prediktif değere sahiptir. Ancak, nötropenik olgularda ve *Legionella* enfeksiyonlarında nötrofil sayısı az olabilir (76).

Trakeal aspirasyon örneklerinin Gram boyaması ve basit kültürleri ile elde edilen sonuçların güvenilirliği kolonizasyon nedeni ile düşüktür. Kantitatif kültür yapılabilirse eşik değeri 10^5 - 10^6 cfu (koloni) / mililitre (mL) üzerindeki üremeler anlamlı kabul edilmeli ve bu eşik değerlerin üzerindeki üremeler enfeksiyon lehine yorumlanmalıdır (77,78).

ETA'nın kalitatif kültürlerinin tanısal amaçla kullanımı konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kalitatif kültürlerin en önemli avantajları invazif girişim gerektirmemesi ve özel bir eğitime gerek olmaksızın sağlık çalışanlarının çoğu tarafından kolayca hasta başında yapılabilir olmasıdır. Ancak bu yöntemle etken mikroorganizmaların yanı sıra çok sayıda patojen olmayan mikroorganizmanın da saptanması en önemli dezavantajdır (düşük pozitif prediktif değer) ve kan kültürü veya plevra sıvı kültüründe üreme olmaz ise bildirilen mikroorganizmalardan hangisinin etken olduğu konusunda yorum yapmak mümkün değildir (74). ETA kantitatif kültür sonuçları bakteri yükü, mekanik ventilasyon süresi ve antibiyotik kullanımı gibi çeşitli parametrelere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu yöntemin

duyarlılığının %38-100 ve özgüllüğünün %14-100 arasında değiştiği bildirilmiştir (74).

Kalitatif kültürlerin negatif prediktif değeri yüksek olduğu için, antibiyotik tedavisi almayan bir hastada üreme olmaması stafilokok enfeksiyonlarını ekarte edebilir. *Legionella* şüphesi olan olgularda serolojik tanı ve idrarda antijen aranması yöntemleri kullanılmalıdır.

Antibiyotik alan VİP'li hastalarda rutin ETA almak ve değerlendirmek şüpheli sonuçlara yol açar. Çünkü üst solunum yolları potansiyel patojen bakteriler ile kolonize olmuştur. Etken bakterilerin değerlendirilmesi için farklı bronkoskopik ve non-bronkoskopik yöntemler kullanılmaktadır.

HGP mikrobiyolojik tanısı için ikinci aşamada yer alan; nonbronkoskopik ya da bronkoskopik teleskopik kateter ile korunmuş bronkoalveoler lavaj (BAL), standart BAL, korunmuş fırça yöntemi (PSB), transtrakeal aspirasyon (TTA), transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB) ve akciğer biyopsisi (VATS ya da torakotomi ile) gibi invazif tanı yöntemlerinin algoritmadaki yeri ve uygulama zamanı tartışmalıdır. Hastanın entübe olup olmasına göre yöntem seçilir ve ilgili birimlerin en iyi uygulayabildikleri, alınan materyali değerlendirebildikleri yöntemler öncelikle tercih edilmelidir. VİP tanısında kullanılan invazif yöntemlerin avantaj ve dezavantajları Tablo 2.4.'de (18) gösterilmiştir.

Bronkoskopik yöntemler; fiberoptik bronkoskopi ile üst solunum yollarında kolonize olan mikroorganizmaların kontaminasyonu olmaksızın alt solunum yolu sekresyonlarından örnek almak mümkündür. Çok zor olmamakla birlikte belirli bir eğitim ve deneyim gerektiren bir yöntemdir. Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda oksijenizasyon değişikliklerine neden olabilir (79). Bu nedenle hastaların seçiminde dikkat edilmeli, kontrendike durum açısından da değerlendirilmelidir. İyi tanımlanmış iki bronkoskopik yöntem bulunmaktadır: Korunmuş fırçalama yöntemi (protected specimen brush=PSB) ve bronkoalveoler lavaj (BAL).

Bronkoskopik PSB, 20 yılı aşkın süredir kullanılmakta olan bir yöntemdir (79). Bu süre içinde alınan örneğin üst solunum yolu sekresyonları ile kontamine olma ihtimalini azaltmak için yöntemde çeşitli modifikasyonlar

yapılmıştır. Alınan örneğin direkt incelemesinde <%1 skuamöz epitel hücrelerinin bulunması örnek kalitesinin iyi olduğunu gösterir. Bu yöntemle akciğerin küçük bir segmentinden örnek alınması yalancı negatif sonuçlara neden olabilir. En önemli komplikasyonları kanama ve pnömotorakstır (79).

Tablo 2.4. VİP tanısında kullanılan invazif yöntemlerin avantaj ve dezavantajları.

Avantajlar	Dezavantajlar
• Tanı koyma şansında artış, • Patojenlerin daha doğru değerlendirilmesi, • Direnç gelişme riskinde azalma, • Maliyette azalma.	• İnvazif işlemlerin maliyeti (antibiyotikten sağlanacak kazançla dengelenebilir), • Teknik deneyim gerekliliği, • Gaz değişimini ve arteriyel oksijenizasyonu etkilemesi, • Antibiyotik tedavisine bağlanmasını geciktirebilir.

Bronkoskopik BAL yönteminde bronkoskop akciğer grafisindeki infiltrasyon görüntüsü ile uyumlu lokalizasyondaki orta boy bir bronşun ağzına kadar ilerletilmektedir. Bu bölge 30-50 ml steril serum fizyolojik ile yıkanmakta ve 5-10 saniye sonra 5-10 ml'lik bir örnek aspire edilmektedir. Alınan örnekte > % 1 oranında skuamöz epitel hücre görülmesi üst solunum yolu sekresyonları ile kontaminasyonun göstergesidir. En önemli komplikasyonları arteriyel oksijenizasyon değişiklikleri, akciğerde geçici inflamasyon ve aritmidir (79).

Bronkoskopik yöntemlerle ilişkili riski ve maliyeti azaltmak amacıyla bronkoskopik olmayan invaziv yöntemler geliştirilmiştir: kör bronşiyal örnekleme (blind bronchial sampling), mini-BAL ve kör korunmuş fırçalama (blind protected specimen brush=BPSB). Daha az tecrübe ve eğitim

gerektiren bu yöntemlere daha kolay ulaşılabilir. Kantitatif kültürlerin eşik değerleri bronkoskopik yöntemlerinki ile aynıdır.

Erken başlangıçlı, ağır olmayan HGP'lerde morbiditeyi artırması nedeni ile invazif tanı girişimlerinin kullanılmasından kaçınılmalıdır. Buna karşın geç başlangıçlı ağır ve VİP'de risk/yarar oranı gözönüne alınarak kullanılabilirler. Klinik bulgular ve birinci aşama tanı yöntemlerine dayanarak başlanan ampirik tedavi ile başarılı olunamayan olgularda olanaklar ölçüsünde invazif tanı yöntemlerine başvurulmalıdır. Elde edilen materyaller 1/2 saat içerisinde laboratuvara ulaşmalı ve en kısa zamanda Gram boyaması, kültür ve/veya kantitatif kültürleri yapılmalıdır.

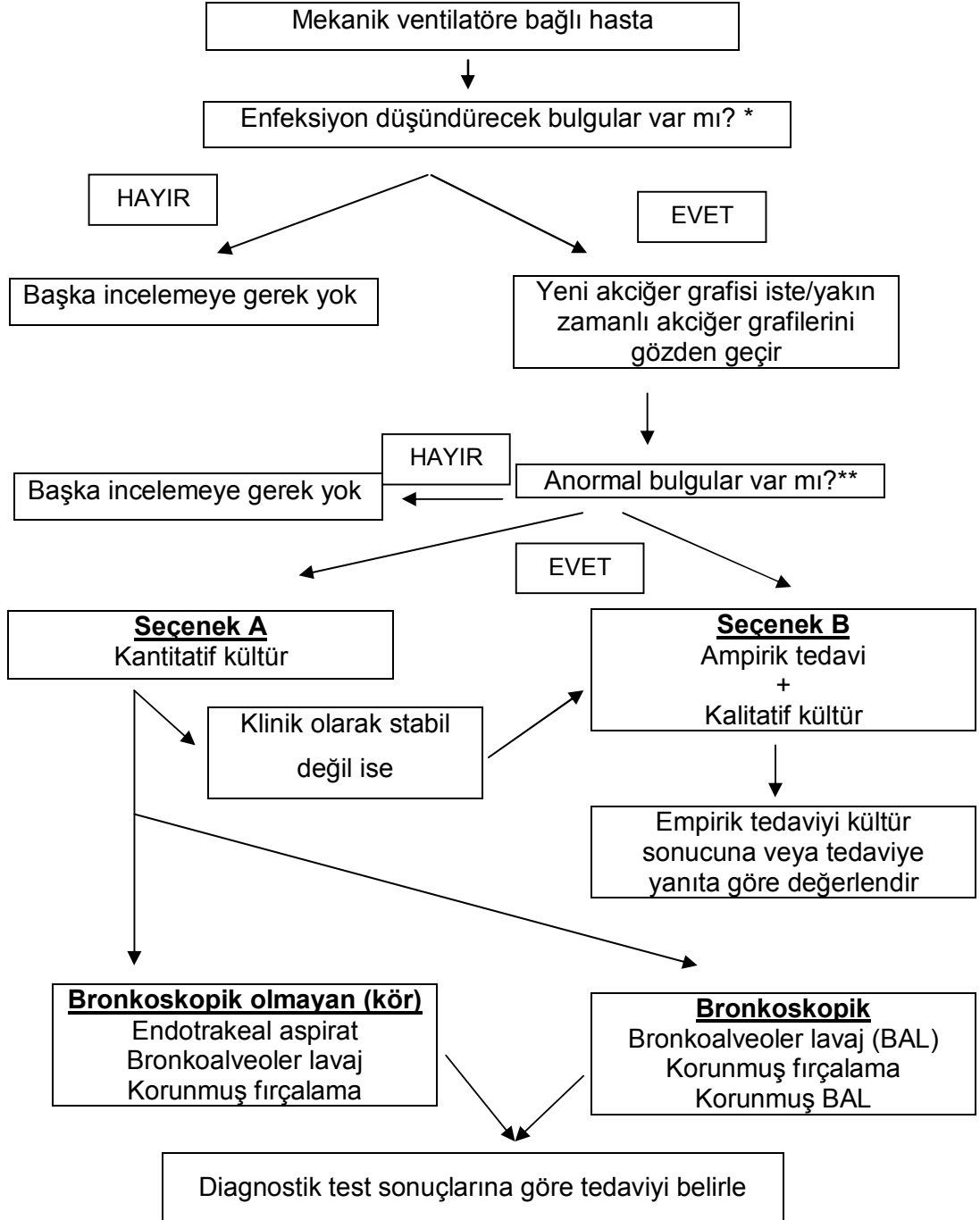
PSB ve BAL'ın kantitatif kültürlerinde sırasıyla 10^3 ve 10^4 cfu/mL üzerindeki değerler anlamlı kabul edilmelidir. Bu değerlere göre yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %91-%78 ve %82-%84 olarak rapor edilmektedir. Maliyet / yarar oranı dikkate alındığında standart BAL öncelikle tercih edilmelidir (80-82).

BAL'da hücre içi bakteri görülmesi değerli ve özgüllüğü artıran (%87-100) bir bulgu olmasına rağmen duyarlılığı oldukça değişkendir (%37-100) (74). İnvazif tanı yöntemleri arasında yeralan TTİİAB ve akciğer biyopsisi dışında kalan yöntemlerde az da olsa kontaminasyon riski vardır. TTİİAB duyarlılığı mekanik ventilasyon uygulanmayan hastalarda %60, mekanik ventilasyondaki hastalarda ise %40 olarak bildirilmektedir (83,84). Ancak invazif mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pnömotoraks riski nedeniyle TTİİAB'den kaçınılmalıdır. Diğer invazif tanı yöntemlerinden biride akciğer biyopsisidir. Akciğer biyopsisi iki farklı yöntemle yapılabilir: açık ve transbronşiyal. Açık akciğer biyopsisi için hastaya genel anestezi verilmesi gereklidir. Videotorakoskopi veya küçük bir torakotomi insizyonu ile gerçekleştirilir. Pnömotoraks ve kanama en önemli komplikasyonlarıdır. Tekniğe ve genel anesteziye bağlı komplikasyonlar nedeniyle açık akciğer biyopsisine diğer yöntemlerle tanı konulamayan ve tedaviye yanıt vermeyen olgularda başvurulmalıdır. Kantitatif kültürde tanı için eşik değer $\geq 10^4$ kob/g doku'dur. Özellikle TTİİAB ve akciğer biyopsisi sınırlı sayıdaki hastalar için seçilmelidir ve hasta için ne kadar faydalı olacağı iyice değerlendirilmelidir.

Distal hava yollarının örneklemede bronkoskopik ya da non-bronkoskopik yöntemler uygulanır. Non-bronkoskopik çift lümenli katater (PTC, mini-BAL) ile yapılan işlem daha az invazif, daha kolay kullanılabilir ve fakat etkinliği daha düşüktür. Mini-BAL en büyük dezavantajı uygun akciğer bölgesinden örneklemenin sağlanamamasıdır. Özellikle alt lob posterior pnömonilerin tanısında mini-BAL faydalı değildir. VİP’de mini-BAL ile yapılan örneklemede sensitivite %86-100, spesifite %78 bulunmuştur (85).

İnvazif tanı yöntemleri ile elde edilecek materyallerin değerlendirilmesi konusunda yetersizlikler söz konusu ise bu yöntemler üzerinde ısrarcı olunmamalıdır.

VİP tanısı konusunda daha fazla bilgi birikene kadar American College of Chest Physicians tarafından önerilen kanıta dayalı bir algoritmanın izlenmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir (Şekil 2.1.)



*Bunlardan iki veya daha fazlasının birlikte bulunması: vücut sıcaklığı >38°C veya <36°C, lökopeni/lökositoz, pürülan trakeal sekresyon, PaO₂'de azalma.

**Akciğer grafisinde alveoler infiltrat, hava bronkogramı, yeni ortaya çıkan veya ilerleyen infiltrasyon.

Şekil 2.1. VİP tanısı için American College of Chest Physicians tarafından önerilen algoritma

2.7. Tedavi

VİP'li hastanın tedavisi zor ve kompleks bir iştir. Hastaların hangi antibiyotik rejimini kullanacağı konusunda uzlaşa henüz sağlanamamıştır. Gerçekte bu güne kadar bakteriyel VİP tedavi stratejilerini değerlendirmek birkaç sebepten dolayı zor olmuştur. İlk neden VİP tanısı için uygun kriterlerin kesin tanımlanmamış olmasıdır. Trakeabronşiyal sistemin kolonize olması ve gerçek pnömoni arasındaki farkı anlamak zordur. İkinci neden birçok çalışmada mikrobiyolojik kültür işlemi yapılan örneklerin ana kaynağını ventile hastalarda potansiyel mikroorganizmaları içeren üst solunum yolu sekresyonlarının oluşturmasıdır. Son olarak da infekte akciğer dokusunda bakterilere karşı antibiyotik etkinliği ölçmek için kullanılacak yeterli tekniğin bulunmayışıdır (86).

Erken ve uygun tedavi yaklaşımı mortalitenin azaltılmasında etkilidir. Bu nedenle en kısa sürede tanının oluşturulması ve etiyolojik tanı için gereken örnekler alındıktan sonra uygun ampirik tedavinin derhal başlanması gerekir (32,87).

HGP hasta gruplarının çeşitliliği, etkenlerin ve antibiyotik duyarlılıklarının hastaneler/birimler arasındaki farklılığı nedeni ile standard tedavi yaklaşımı mümkün olmamakta, her grup hasta için etken patojen spektrumu dikkate alınarak hazırlanan alternatif tedavi yaklaşımları önerilmektedir.

Ampirik tedavinin düzenlenmesinde her birim, kendi mikrobiyolojik verilerini temel almalıdır. Türk Toraks Derneği'nin 2002 de yayınlanan rehberindeki sınıflama 2009'daki raporda da korunmuştur (14). Hastaneye yatıştan sonra 4 güne kadar gelişen ve yüksek riskli çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu olasılığı mortaliteyi artıran risk faktörleri, ya da SBİP olasılığı sözkonusu değilse GRUP 1; Grup 1 le aynı özelliklere sahip ancak beşinci gün ve sonrasında ortaya çıkanlar GRUP 2; Erken ya da geç ortaya çıkan, yüksek riskli çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu olasılığı, mortaliteyi artıran risk faktörleri ya da SBİP kriterlerinden biri bulunanlarsa GRUP 3 olarak isimlendirilmişlerdir. Gruplara göre sık görülen etkenler Tablo 2.5.'de, gruplara göre ampirik tedavi yaklaşımları ise Şekil 2.2.'de gösterilmiştir.

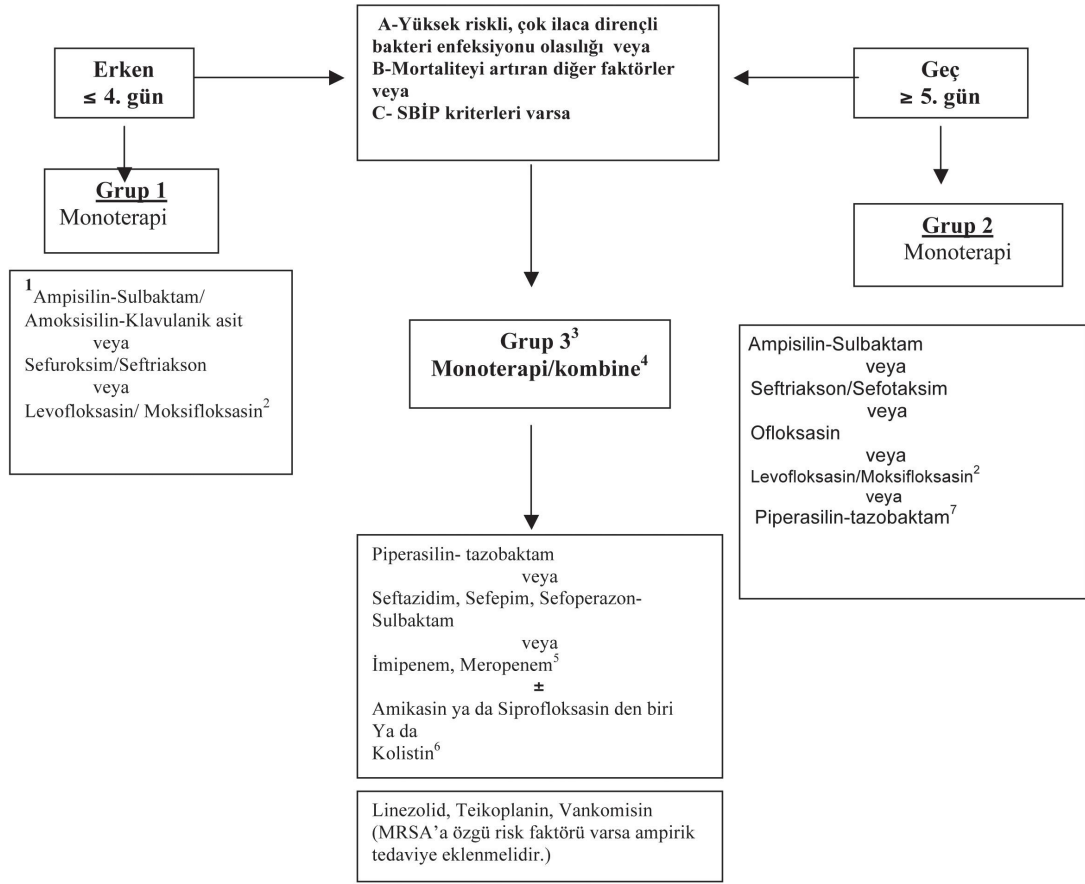
Tablo 2.5. Hastanede gelişen pnömonide gruplara göre etkenler¹

A-Yüksek riskli çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu olasılığı B-Mortaliteyi artıran diğer risk faktörleri C-SBİP kriterleri		
Grup 1 (Erken başlangıçlı ≤ 4 . gün) A, B, C yok	Grup 2 (Geç başlangıçlı ≥ 5 gün) A, B, C yok	Grup 3 (erken ya da geç) (A, B, C bir veya birkaçı var)
Temel Etkenler		
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. aureus</i> (metisiline duyarlı)	<i>Enterobacter spp.</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i> Diğer Gram negatif çomaklar + <i>S. aureus</i> (Metisiline duyarlı) Grup 1 etkenleri	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> <i>S. aureus</i> (metisiline dirençli) ² <i>K. pneumoniae</i> <i>S. maltophilia</i> + Gr Grup 2 etkenleri

¹Enfeksiyonun geliştiği birimin mikrobiyolojik florası ve etken dağılımı farklı olabilir.

²*Influenza* virus enfeksiyonu, koma, kafa travması, merkezi sinir sistemi cerrahisi, diabetes mellitus, renal yetersizlik gibi patolojiler *S. aureus* enfeksiyonu için risk faktörleridir. Bu risk faktörlerini içeren hastalarda önceden antibiyotik kullanımı öyküsü de varsa MRSA akla gelmelidir.

VİP'li hastalarda uygulanacak antibiyotik seçiminde iki faktör önemlidir. Birincisi daha önce antibiyotik uygulanmış hastalarda olası etkenin antibiyotiklere karşı dirençli olabilmesi, ikincisi alınan örneklerden birden fazla etken olabilecek mikroorganizma tanımlanmasıdır. Böyle hastalarda ampirik olarak başlanan geniş spektrumlu antibiyotikler multirezistan bakterilerin kolonizasyonunu ve bu bakterilere bağlı süper-enfeksiyonu artırır.



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

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

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

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

⁵ Karbapenem kullanılacaksa Kinolonla kombinasyonlarından kaçınılmalıdır

⁶ Karbapenemlere ve sulbaktam kombinasyonlarına dirençli Acinetobacter izolatlarıyla oluşan enfeksiyonların tedavisinde kolistin bileşikler (colistin methanesulphonate)

kullanılabilir Kolistin tedavisi invitro direnç bakılarak ve hasta klinik olarak tedaviye yanıt ve yan etkiler açısından yakın gözlem altında tutularak yapılmalıdır

Acinetobacter türlerinde kolistine "heteroresistance" olması sebebi ile tedavi esnasında direnç gelişimi önemsenmelidir

⁷ Bu grupta önerilen diğer ajanlara direnç olduğu durumlarda tercih edilmelidir

Şekil 2.2. VİP' te hasta gruplarına göre ampirik tedavi yaklaşımları

HGP hasta gruplarının çeşitliliği, etkenlerin ve antibiyotik duyarlılıklarının hastaneler/birimler arasındaki farklılığı nedeni ile standard

tedavi yaklaşımı mümkün olmamakta, her grup hasta için etken patojen spektrumu dikkate alınarak hazırlanan alternatif tedavi yaklaşımları önerilmektedir. Bu tedavi yaklaşımlarının pratikte bazı temel prensipler korunarak modifiye edilmesi gerekir.

Enfeksiyonun geliştiği servisin ya da en azından hastanenin mikrobiyolojik flora ve antibiyotik direnç paternlerinin değerlendirilmesi gereklidir. Öneriler yalnızca ampirik antibiyotik uygulanması için geçerli olup, etken izole edildikten sonra antibiyotik duyarlılığına göre spektrum daraltılmalıdır.

Ampirik tedavide seçilecek antibiyotiğin farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri gözönüne alınmalıdır. Örneğin solunum sekresyonlarına penetrasyonu düşük olan aminoglikozidlerin pnömoni gelişimine bağlı düşük pH'da inaktive olabileceği göz önüne alınarak HGP' de asla monoterapi ajanı olarak kullanılmamalıdır. Ancak Grup 3'teki endikasyon durumunda kombine tedavide yer almalıdır. CPIS skoru 5'inci günde 7'nin altında olan hastalarda antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre kombine tedavide yeralan aminoglikozid ya da kinolon sonlandırılabilir (88).

Ampirik tedavide antibiyotiklerin farmakodinamik özellikleri gözönüne alınmalıdır. Örn.: Aminoglikozidler konsantrasyona bağlı bakterisid etkileri ve postantibiyotik etkileri nedeni ile günde tek doz şeklinde uygulanmalıdır. İleri yaş ve renal fonksiyonları bozuk hastalarda aminoglikozidler dikkatli kullanılmalıdır.

HGP'li tüm olgularda tedaviye parenteral yoldan başlanmalıdır. Klinik yanıt elde edilmiş olgularda ardışık tedavi ilkelerine uygun olarak oral tedaviye geçilebilir. *P. aeruginosa*, ile oluşan pnömonilerde lokal direnç paternleri göz önüne alınarak kombine tedavi düşünülebilir.

Aynı pnömoni atağı için iki beta-laktam antibiyotik kombine edilmesinden süperenfeksiyon ya da komplikasyonlar nedeniyle mecbur kalınmadıkça kaçınılmalıdır. Sinerjistik olmayacağı gibi antagonist etkili olabilir; beta-laktamaz indüksiyonu nedeni ile her iki ajan inaktive olarak tedavi başarısız olabilir. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında ortak direnç

mekanizmalarını indüklemesi nedeni ile karbapenem kinolon kombinasyonlarından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Glikopeptidler ampirik tedavide yer almamalıdır. Ancak noninvazif ya da invazif yöntemle alınan alt solunum yolu örneğinin Gram boyalı incelemesinde stafilokok morfolojisi destekleniyorsa Grup 3'te ampirik tedaviye glikopeptid eklenmelidir. Ancak, sonradan etkenin stafilokok olmadığı gösterilirse, ampirik olarak başlanan glikopeptid kesilmelidir. MRSA'nın etken olduğu HGP tedavisinde linezolid, teikoplanin ve vankomisin karşılaştırmalı etkinliğini değerlendiren daha yüksek kanıt düzeyinde çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (89).

HGP' de tedaviye yanıt; tanının doğruluğuna, hastaya ait (yaş, eşlik eden hastalık), bakteriye ait (direnç paterni ve virülans) faktörlere göre değişim gösterebilir. Ateşsizlik yanıtı ve genel durumun düzelmesi yanında, lökositozun düzelmesi, kan gazı değerlerinin normale yaklaşması tedavi yanıtının ilk bulgularıdır. CPIS'in 6'nın altına düşmesi, PaO₂/FiO₂ nin düzelmesi tedaviye yanıt ve prognozun iyi olduğunu gösteren bir kriter olarak kullanılabilir (88). Başlangıç C Reaktif Proteininin (CRP) 4ncü günde %40'dan daha fazla azalması iyi prognostik kriter olarak değerlendirilmektedir. Prokalsitonin de prognozu değerlendirmede anlamlı olabilir ancak CRP'ye göre pahalı olması ve her merkezde uygulanamaması kullanımını kısıtlamaktadır (90).

VİP tablosu; iyileşme, kısmi iyileşme, başarısızlık, relaps ve ölüm ile sonlanabilir. Ampirik antibiyotik tedavisi belirgin klinik kötüleşme veya tedaviye dirençli bakteri saptanması nedenleri dışında ilk 48-72 saatte değiştirilmemelidir. Ağır pnömonilerde klinik seyrin değerlendirilmesinde akciğer radyografilerinin 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 yanıtsızlık olarak değerlendirilmelidir.

Tedavi süresi konusunda araştırmalar ve tartışmalar olmakla birlikte American Thoracic Society tarafından kullanıma sunulmuş tavsiye kararı 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 önerilmiştir. Uzun süreli tedavinin potansiyel üç dezavantajı vardır. Bunlar bakteri ekosisteminin değişmesi, antibiyotiklere bağlı yan etkilerin artması ve artan maliyettir (91).

Hastalara başlanacak ampirik antibiyotiklerin belirli aralıklarda değiştirilmesi dirençli bakterilerin oluşumunu azaltmaktadır. Seftazidim ve siprofloksasin ile yapılan çalışmalarda bu durum gösterilmiştir (92,93).

2.8. Korunma

Nozokomiyal pnömoninin önlenmesi enfeksiyon kontrol çalışanları için daima bir meydan okumadır. Zira, birçok konak faktörü değişkendir, birçok girişim ve tedavi kaçınılmaz ve birçok soru halen yanıtlanamamıştır. Üstelik tanıda altın standarın olmaması literatür bilgilerini de netleştirememektedir. Bütün bu sorunlara karşın, nozokomiyal pnömoni izlenmesi ve de önemli morbidite ve mortalitesi nedeni ile önlenmesi gereken önemli bir durumdur (1). Nozokomiyal pnömonilerin önlenmesi ile ilgili öneriler Tablo 2.6.'da özetlenmiştir.

Nozokomiyal pnömoniden korunmada genel eğilimler:

- 1.Enfeksiyon sürveyansı ve çalışanın eğitimi,
- 2.Epidemiyolojik olarak önemli rezervuarlardan enfekte mikroorganizmaların eradikasyonu ve/veya kişiden kişiye geçişin önlenmesi,
- 3.Enfeksiyon için konak risk faktörlerinin değiştirilmesi olarak belirtilmiştir.

Tablo 2.6. Nozokomiyal Pnömonilerin Önlenmesi ile İlgili Öneriler

Kategori	Müdahale	Kanıt değeri
Sağlık ekibinin eğitimi	Nozokomiyel bakteriyel pnömoniler ve yoğun bakım işlemleri ile ilgili sağlık çalışanları eğitilmeli	IA
Sürveyans	*YB hastalarında sürveyans yaparak nozokomiyal pnömoni açısından eğilimler ve sorunlar saptanmalı. *Etkin mikroorganizmaların duyarlılıkla ilgili verileri toplanmalı. ♦Hastaneler arası karşılaştırmaların yapılabilmesi için veriler hız olarak belirlenmeli	IA
Çevre kültürleri	Solunum fonksiyon testi veya inhalasyon anestetiklerini vermek için kullanılan cihazların rutin olarak sürveyans kültürlerinin alınmaması	IA
Cihaz ve aletlerin bakımı	Sterilizasyon ve dezenfeksiyon öncesi tüm alet ve cihazlar iyice yıkanmalı	IA
Cihaz ve aletlerin sterilizasyon ve dezenfeksiyonu	*Yarı kritik alet veya cihazlar sterilize veya yüksek düzey dezenfekte edilmeli. ♦Dezenfeksiyon sonrasında kontamine etmemeye dikkat ederek uygun yıkama, durulama, kurutma ve paketlenme işlemleri yapılmalı. ♦Kimyasal dezenfeksiyondan sonra solunum sisteminde kullanılan tekrar kullanılabilir yarı kritik cihaz ve aletlerin steril suyla durulanmalı. *Tek kullanımlık cihaz veya aletleri hastaya bir tehlike yaratmadığı, maliyet-etkin olduğu ve fonksiyonelliğini yitirmedikleri durumlar dışında tekrar işleyerek kullanmamalı	IB
El yıkama	Eldiven giyilsin ya da giyilmesin muköz membranlar, solunum sekresyonları ya da bunlarla kontamine olmuş nesneler ile temas ettikten sonra eller yıkanmalı. Endotrakeal veya trakeostomi tüpü olan hasta ya da kullanılan solunum cihazı ile temas öncesi ve sonrası eller yıkanmalı	IA
Bariyer önlemleri/eldiven kullanımı	Solunum sekresyonları veya kontamine nesneleri ellemeden önce eldiven giyilmeli, . hastayla temastan sonra, solunum sekresyonlarını veya kontamine nesneleri elledikten sonra, objelere ve yüzeylere elledikten sonra, . hastanın kontamine bir bölgesine elledikten sonra, solunumla ilişkili bir işlem yapmadan önce eldivenler değiştirilmeli, eller yıkanmalı	IA
Bariyer önlemleri/giysi kullanımı	Eğer hastadan respiratuvar sekresyonlar ile kirlenme var ise giysi kullanılmalı, bu temastan sonra ve bir başka hastaya geçmeden önce giysi değiştirilmeli.	IB
Antimikrobiyal profilaksi	Nozokomiyal pnömoniye önlemek için sistemik antimikrobiyal bir ajan rutin olarak uygulanmamalı	IA

2.8.1. Enfeksiyon Sürveyansı ve Çalışanın Eğitimi

Hastane enfeksiyonlarını önleme çabaları kanıta dayalı ve maliyet etkin olmalıdır. Bütün bunların yürütülebilmesi için ilgili klinisyenler, solunum bakımı veren sağlık çalışanı, uygulayıcılar, risk yönetim sorumlusu ve çekirdek takımın diğer üyelerini içeren multidisipliner bir bakım ekibi kurulmalıdır. Bu grup tarafından enfeksiyonu önlemeye yönelik önlemleri alma, çalışan personele uygun eğitim verilmesi ve eğitimin denetlenmesi, çalışanların zamanında bilgilendirilmesi ve çözüm üretme, önleme stratejileri geliştirme gibi çalışmalar sürdürülmelidir. Hastane yönetimi de bu çalışmalara katılmalıdır.

VİP önleyecek programlar kolay uygulanabilir, maliyet-etkin, etkinliği çalışmalar, deneyimler ile kabuledilir olmalıdır. Genel önlemler arasında hedefe yönelik sürveyans, eğitim, el yıkama, bariyer, aseptik teknik, izolasyon, kontrollü antibiyotik kullanımı, personel aşılması yer almaktadır.

Yüksek riskli hastalar için hedefe yönelik sürveyans ile çalışan eğitimi, uygun izolasyon tekniklerinin kullanımı ve etkin enfeksiyon kontrol uygulamaları nozokomiyal pnömoninin önlenmesinde temel taşıdır. Etkin sürveyans ve enfeksiyon kontrol programlarını kullanan hastanelerde bu programları kullanmayan hastanelere göre pnömoni oranı %20 düşüktür. YBÜ'nde mekanik ventilatör uygulanan hastada bakteriyel pnömoni riski yüksektir ve potansiyel problemleri belirleme ve eğilimleri belirlemek için enfeksiyon sürveyansı yapılmalıdır. Etkin patojenler ve antibiyotik direnci izlenir. Her 100 YBÜ günü veya her 1000 ventilatör gününün esas alınması hastaneler arasında karşılaştırmayı kolaylaştırır.

Hastadan ya da kullanılan solunum tedavisi, akciğer fonksiyon testleri, inhalasyon anestezi gibi alanlardan, aletlerden rutin sürveyans kültürü yapılmaz.

Enfeksiyon kontrol programlarının çok ilaca dirençli bakteri kolonizasyon ve enfeksiyonunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Nozokomiyal pnömoniyi önlemek için öncelikle etkin bir enfeksiyon kontrol programı oluşturulmalı ve devamlılığı sağlanmalıdır. Bunun için sağlık çalışanlarının sürekli eğitimi, üniteye yeterli sayıda ve deneyimli personelin çalıştırılması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması önemlidir.

Sağlık çalışanlarının eğitimi etkin enfeksiyon kontrol programının temel taşıdır. Hastaneler sürekli enfeksiyon-kontrol eğitim programlarına yüksek düzeyde önem vermelidirler. Nozokomiyal ve ventilatör ilişkili pnömoniyi önlemede klinisyenler ve tüm çalışanların eğitimi gereklidir.

Şüphesiz çalışanların enfeksiyon kontrol ölçümlerine, el yıkama gibi uyumu birçok hastanede yetersizdir. Bu nedenlerle çalışan eğitimi enfeksiyon kontrolünde koşuldur, sık ve tekrarlanır olmalıdır. Çalışanlara, öğrencilere, ziyaretçilere özel dikkat edilmeli ve uyum periyodik olarak izlenmelidir.

YBÜ'nde enfeksiyonları önlemede en önemli ve önemi halen yeterince anlaşılmamış önleme yöntemlerinden biri de, burada çalışanların uygunluğudur. Ünite çalışanları, hastayı izlemede yeterli, esasen enfeksiyon kontrol pratiklerini ve diğer önleme yöntemlerini uygulayabilen olmalıdır. YBÜ'nde yeterli sayıda personel çalışmasının sağlanması önemlidir. Özellikle hemşirelerin sayısının yüksek riskli hastalar için 1:1, komplike YBÜ hastaları için 2:1 olacak şekilde yapılan düzenlemelerin kritik önemi olduğu anlaşılmıştır.

YBÜ'nde yeni gelişen ve endemik nozokomiyal YBÜ enfeksiyonlarını belirlemek için sürveyans yapılması ve vaktinde geri bildirimi kritiktir. Bu verilerin klinisyenler, laboratuvar, enfeksiyon kontrol çalışanlarınca vakitli paylaşımı esastır. Spesifik çok ilaca dirençli patojenler için organizmaya spesifik yönelimler uygun olabilir. Çok ilaca dirençli gram negatifler, Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), gastrointestinal sistem izolatları için aktif sürveyans kültürleri ve agresif eradikasyon yöntemleri süresince izolasyon önerilir.

2.8.2. Mikroorganizmaların Eradikasyonu ve/veya Kişiden Kişiye Geçişin Önlenmesi

YBÜ'nde tedavi gören hastalarda patojen mikroorganizmaların gastrik ve orofarengeal kolonizasyonunu önlemeye yönelik önlemler alınmalıdır. Mekanik ventilasyonu ve/veya kritik hastalığı olanlarda bakteriyel pnömoninin, çapraz kontaminasyonun önlenmesi, RSV ve influenza enfeksiyonlarının önlenmesine çalışılmalıdır.

VİP insidansını azaltmada birçok önlemler alınabilir. Uygun el yıkama ile koruyucu eldiven ve elbiseler YBÜ'ndeki nozokomiyal enfeksiyonları azaltmaya yönelik olarak uygulanır. Uygun el yıkama ellerden geçici bakterileri uzaklaştırmada etkili yoldur. Bununla birlikte personelin el yıkamaya uyumu genellikle düşüktür. El yıkamasının artırılması önemlidir. Çapraz kontaminasyonu önlemede eldiven kullanılması önerilir. Eldiven kullanımı, giysilere ilave olarak nozokomiyal RSV ile YBÜ'nde kazanılan diğer enfeksiyonları önlemede etkilidir. Bununla birlikte, bir hastadan diğerine geçişte sağlık çalışanlarının eldivenlerini değiştirmemesi nedeni ile eldivenlerinde kolonize olabilen bakterilerle gelişen salgınlar bildirilmiştir.

Günlük uygulamada eldiven kullanımı invazif işlemlerle sınırlandırılmalı, hastadan hastaya geçerken eldiven değiştirme unutulmamalıdır. Eldiven kullanımı el yıkamanın yerine geçmemelidir. İzole edilen tüm hastalarda eldiven, maske, önlük gibi koruyucu giysilerin kullanılması önerilir.

Sağlık çalışanları arasında *S.aureus* taşıyıcılığı bilinmektedir, sağlık çalışanının dermatiti ya da nazal veya rektal kolonizasyonla küçük salgınlar bildirilmiştir. Viral solunum yolu enfeksiyonları sırasında hava yolu ile MRSA'nın YBÜ'nde klinisyenden hastaya transfer olabileceği bildirilmiştir. Bu esnada maske kullanımının transmisyonu önlemede etkili olduğu bildirilmiştir.

YBÜ'nde VİP önlemede antibiyotik kullanımına ilişkin değerlendirmelerin yapılması gereklidir. Antibiyotik direnç paterninin sürekli izlenmesi, buna yönelik olarak değişikliklerin yapılması antibiyotiklerin rotasyonu ya da kısıtlanmasından daha etkili bulunmuştur. Kuşkusuz bunun enfeksiyon kontrol önlemleri ile birlikte uygulanması başarıyı artırır.

2.8.3. Enfeksiyon İçin Konak Risk Faktörlerinin Değiştirilmesi

Aspirasyonun önlenmesi: Hastanede yatan çoğu hastada enfeksiyon, orofarenkste kolonize olan bakterinin aspirasyonundan dolayı meydana gelir. VİP sıklıkla üst solunum yollarındaki sekresyonların aspirasyonu yanı sıra dişler, mide, artifisiyel havayolları, ventilatör devreleri ve sinüslerden bulaşla da olabilir. Alınacak basit önlemlerle aspirasyon insidansında ve solunum yollarında kolonizasyonda azalma sağlanabilir. Hasta, başı yataktan 45°C açı ile yükseltilmiş şekilde yatırılmalı, gastrik şişkinlik önlenmeli, gerekmediği sürece ventilatör devrelerinde değişme yapılmamalıdır.

Entübasyonla ilgili öneriler: Nazogastrik entübasyonlar mideden, epiglot ve trakeaya bakteri geçişine izin verir. Nazotrakeal veya nazogastrik tüp yerine oral endotrakeal ve orogastrik tüpler nozokomiyal sinüzit ve olasılıkla nozokomiyal pnömoni sıklığını azaltabilir. 48 saatin üzerinde nazal uzamış entübasyondan sinüzit riskini arttırdığı için kaçınılmalıdır. Mümkün olduğunca yeniden entübasyondan kaçınılmalıdır.

Uzun süre mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda erken trakeostominin yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Erken dönem trakeostomi açılan hastalarda VİP insidansı %5 iken 15 günden sonra trakeostomi açılanlarda oran %25 olarak bildirilmiştir.

Mümkünse non-invazif mekanik ventilasyon tercih edilmelidir. Non-invazif ventilasyon uygulanan hastalarda diğerlerine göre nozokomiyal pnömoni riski 1000 ventilasyon gününde % 13.2 ye karşın 4.4 enfeksiyonlu olgu olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Gastrik kolonizasyonun önlenmesi: Mekanik ventilasyon uygulanan bir hastada eğer strese bağlı kanamayı önleme için ilaç verilecekse gastrik pH'yı arttırmayan bir ajan kullanılmalıdır. Histamin reseptör antagonisti ve antiasidlerin gastrik bakteriyel kolonizasyonunu arttırarak, pnömoni riskini arttırdığı gözlenmiştir. Enfeksiyonu azaltmada sükralfat kullanımı, H₂ reseptör blokeri ve antiasidlerden etkili bulunmuştur.

Selektif dekontaminasyon: Mekanik ventilasyonu olan, YBÜ'de yatan hastada oral ve/veya intravenöz (i.v.) antimikrobiyallerle selektif dekontaminasyonla gram negatif pnömoniyi önlemek için kesin öneri yoktur. Selektif barsak dekontaminasyonun nozokomiyal pnömoniyi önlemedeki yeri daima çelişkili kalmıştır.

İmmunoprofilaksi: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. pertussis* ve *İnfluenza* virüsü için aşılar mevcuttur. Yüksek riskli hastaların aşılınması korunmada önemlidir. Erken pnömonide sorumlu 2 ajan *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* için erken dönem pnömonide aşı uygulayacak vakit yoktur. Ancak bu aşılar hastaneye yatışı ve sonraki yeni enfeksiyonların gelişmesini önler.

Antimikrobiyal profilaksi: Nozokomiyal enfeksiyonu önleme amaçlı rutin olarak sistemik antimikrobiyal ajanların profilaktik kullanılması önerilmez.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, üçüncü basamak tedavi kurumu olan ve Türk Silahlı Kuvvetleri bünyesinde Ankara'da hizmet veren 1000+200 yatak kapasiteli Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Eğitim Hastanesi'nde gerçekleştirildi.

Bu çalışmada, özellikle yoğun bakım ünitelerinde ventilatör ilişkili pnömoniye neden olan olası etkeni hızlı ve doğru tanımlamak için kullanılan endotrakeal aspirat (ETA) ve mini-Bronkoalveolarlavaj (BAL) yöntemleri ile alınan kültür sonuçlarının kıyaslanması amaçlandı.

3.1. Vakaların Seçimi ve Verilerin Toplanması

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Acil Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde Haziran 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında mekanik ventilatörde takip edilen 92 hastadan VİP tanısı almış 30 hasta (%32,6) çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya HIV seropozitif, immünsüpresif tedavi alanlar, onkolojik hastalar, radyoterapi ve kemoterapi uygulanan hastalar dahil edilmedi. Bu hastalar dışında 48 saatten fazla mekanik ventilasyon uygulanan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. CPIS'in 6'nın üzerinde bulunması dikkate alındı. Hastalar her gün fizik muayeneden geçirildi. Günlük ateş takibi, günlük lökosit sayısı ve 3 günde bir akciğer grafisi çekilerek izlendi. Aynı anda hastaların trakeabronşiyal sekresyon miktarı ve karakteri de not edildi. Klinik olarak VİP tanısını koyduğumuz hastalar CPIS skorum sistemi ile değerlendirildi. Mekanik ventilasyon süreleri kaydedildi. Kültür alınmadan önce hastaların antibiyotik kullanma durumu izlendi. Hastalardan ETA, mini-BAL, iki adet kan kültürü ve idrar kültürü ve çeşitli ifrazat kültürleri alındı.

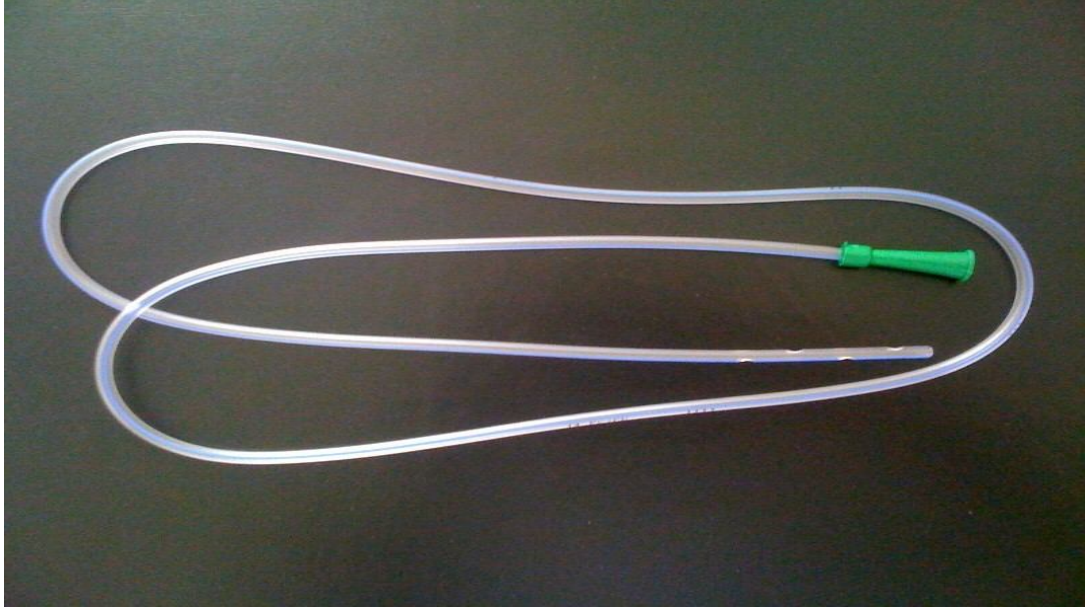
Klinik olarak VİP, akciğer grafisinde yeni saptanmış infiltrasyon ya da var olan infiltratif tutulumdaki artışa aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin eklenmesi ile tanımlandı.

- 1) Ateş ($>38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$) ya da hipotermi ($<36.0\text{ }^{\circ}\text{C}$)
- 2) Pürülan trakeabronşiyal sekresyon varlığı ya da var olan sekresyon miktarında artış
- 3) Lökositoz ($12\ 000/\mu\text{L}$) ya da lökopeni ($4000/\mu\text{L}$)

Mekanik ventile hastalarda ilk 4 gün içerisinde gelişen pnömoniler erken başlangıçlı VİP, 5nci ve sonraki günlerde gelişen pnömoniler geç başlangıçlı VİP olarak tanımlandı.

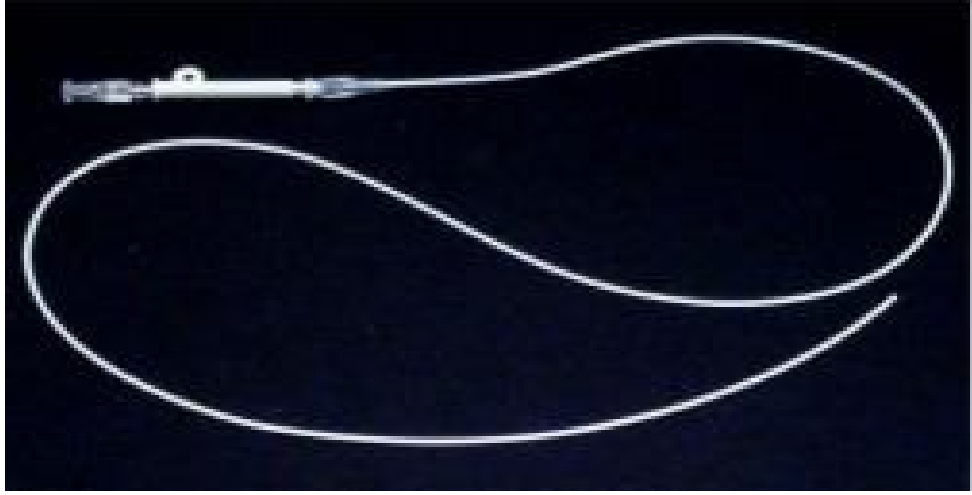
3.2. Örneklerin Alınması ve Mikrobiyolojik İşlemler

ETA örneğinin alınması: 14 F steril aspirasyon sondası endotrakeal tüp içerisinden ve distal kısmı 2 santimetre (cm) daha içeri girecek şekilde ilerletildi. Aspirasyon sondasının ucu aspirasyon cihazına bağlandı. Aspirat tüpü içinde 5-10 ml ETA elde edildi (94). Endotrakeal aspirasyon sondası Şekil 3.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Endotrakeal Aspirasyon Sondası

Mini-BAL (NBK-BAL, PTC) alınması: ETA alındıktan 10-15 dakika sonra endotrakeal tüp içinden körlemesine mini-BAL kateteri (Combicath®) endotrakeal tüp içerisinde körleme ilerletildi. Kateterin ilerlemesi durunca dış kateter geri çekilip içteki kateter 2-3 cm ilerletildi. İçteki kateterden 20 ml serum fizyolojik verildi. Steril enjektör ile aspire edilip 1-3 ml bronkoalveolar lavaj elde edildi. Mini-BAL kateteri (Combicath®) Şekil 3.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Mini-BAL kateteri (Combicath®).

Mikrobiyolojik İşlemler: Örnek 1 dakika süre ile vortekslendikten sonra 0,001'lik öze yardımı ile Koyun kanlı agar (KKA), çukulatamsı agar ve EMB agar'a ekildi. KKA ve çukulatamsı agar 48 saat CO₂'li etüvde EMB ise aerobik ortamda yine 48 saat süre ile inkübe edildi. Plaklar 24 saat sonra kontrol edildi ve üreme yoksa 48. saatin sonu beklenildi. Üreyen kolonilerden gram boyama yapıldı. Gram boyama ve kültür plaklarındaki üremenin değerlendirilmesi sonucunda bakteriler gram negatif ya da gram pozitif olarak tanımlandı. Bakterilerin tür bazında tanımlandırma ve antibiyogram işlemi Phoenix TM 100 otomatize sistem kullanılarak yapıldı. Kanlı agardaki tek düşmüş bakteri kolonileri steril eküvyon çubuğu ile alınarak McFarland 0,5-0,6 bulanıklığa ayarlandı. Gram negatif olarak değerlendirilen bakterilerden hazırlanan bakteri süspansiyonu Phoenix NMIC/ID paneli, gram pozitif olarak değerlendirilenler ise Phoenix PMIC/ID paneli aracılığı ile cihaza yerleştirildi. Okuma, değerlendirme işlemleri cihaz tarafından otomatik olarak yapıldı.

Kantitatif değerlendirme şu şekilde yapıldı: Toplam koloni sayısı 1.000 ile çarpıldı ve sonuçta 1 ml'de ki bakteri sayısı bulundu. Eğer bu sayı korunmuş bronşial fırçalama örneği için 1.000'in BAL için 10.000'in üzerinde ise sonuç pozitif olarak kabul edildi. Daha altındaki değerler ise orofarengeal kontaminasyon olarak değerlendirildi.

3.3. İstatiksel Değerlendirme

Veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 15.0 paket programı ile analizleri yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri alınmıştır. VİP gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yaş ve mekanik ventilasyon süresi açısından fark olup olmadığı Student-t testi ile CPIS ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. İki grup arasında cinsiyet yönünden karşılaştırılma yapılırken Ki-kare testi kullanılmıştır. VİP gelişimi için cinsiyet, yaş ve mekanik ventilasyon süresinin etkisi çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. VİP gelişen grupta ETA ve mini-BAL arasında korelasyon olup olmadığına Spearman korelasyonu ile bakılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Acil Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde Haziran 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında mekanik ventilatörde takip edilen 92 hastadan VİP tanısı almış 30 hastanın (%32,6) verileri değerlendirildi.

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Acil Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde Haziran 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında mekanik ventilatörde takip edilirken VİP tanısı alarak çalışmamıza dahil edilen 30 hastanın cinsiyetlere göre dağılımı; 12'si (%40) kadın ve geriye kalan 18'i (%60) ise erkek şeklinde tespit edildi. Mekanik ventilatörde takip edilen ancak VİP gelişmeyen 62 hastanın 23'ü (%37,1) kadın ve 39'u (%62,9) ise erkek olduğu görüldü. Haziran 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında mekanik ventilatöre bağlı olarak takip edilirken VİP gelişen veya gelişmeyen hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.

HASTA GRUBU	ERKEK n (%)	KADIN n (%)
VİP gelişen	18 (%60)	12 (%40)
VİP gelişmeyen	39 (%62,9)	23 (%37,1)

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Acil Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde Haziran 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında mekanik ventilatörde takip edilen ancak VİP gelişmeyen 62 hastanın yaş ortalaması $52,16 \pm 10,41$ yıl olarak tespit edildi. Hastalarımızın en genci 19 ve en yaşlısı 69 yaşındaydı.

VİP gelişmeyen 62 hastanın mekanik ventilasyon uygulama süresi $12,11 \pm 6,01$ gün olarak tespit edildi. Minimum takip süresinin 1 gün ve maksimum takip süresinin ise 24 gün olduğu belirlendi.

Mekanik ventilatörde takip edilen ancak VİP gelişmeyen 62 hastanın CPIS skoru ortalaması $2,71 \pm 1,06$ puan olarak tespit edildi. Hastaların CPIS skorunda minimum değer 1 maksimum değer 5 olduğu görüldü. VİP

gelişmeyen hastaların yaş, mekanik ventilasyonda takip süresi ve CPIS skoru özellikleri Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. VİP gelişmeyen hastaların yaş, mekanik ventilasyonda takip süresi ve CPIS skoru özellikleri

Özellik	Ortalama	Minimum	Maksimum
Yaş	52,16 ± 10,41 yıl	19	69
Mekanik ventilasyonda takip süresi	12,11 ± 6,01 gün	1	24
CPIS skoru	2,71 ± 1,06 puan	1	5

VİP tanısı alarak çalışmamıza dahil edilen 30 hastanın yaş ortalaması 68,23 ± 16,19 yıl olarak tespit edildi. Hastalarımızın en genci 21 ve en yaşlısı 96 yaşındaydı.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların VİP tanısı aldığı anda ortalama mekanik ventilasyon uygulama süresi 29,57 ± 15,78 gün olarak belirlendi. Minimum takip süresinin 2 gün ve maksimum takip süresinin ise 62 gün olduğu görüldü.

VİP tanısı alarak çalışmamıza dahil edilen 30 hastanın tanı alarak çalışmaya dahil edildiğinde CPIS skoru ortalaması 6,8 ± 1,15 puan olarak tespit edildi. Hastaların CPIS skorunda minimum değerin 5 maksimum değerin 9 olduğu görüldü. VİP gelişen hastaların yaş, mekanik ventilasyonda takip süresi ve CPIS skoru özellikleri Tablo 4.3.'de verilmiştir.

VİP tanısı alarak çalışmamıza dahil edilen 30 hastanın takip ve tedavi süreci içerisinde 24'ü (%80) mortal seyretti. 6 (%20) hasta tedavilerinin tamamlanmasının ardından YBÜ'den taburcu edildi.

Çalışmamızı yaptığımız zaman dilimi içerisinde Acil Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde VİP gelişme hızı 1000 ventilatör gününde 18,3 olarak tespit edildi.

Tablo 4.3. VİP gelişen hastaların yaş, mekanik ventilasyonda takip süresi ve CPIS skoru özellikleri.

Özellik	Ortalama	Minimum	Maksimum
Yaş	68,23 ± 16,19 yıl	21	96
Mekanik ventilasyonda takip süresi	29,57 ± 15,78 gün	2	62
CPIS skoru	6,8 ± 1,15 puan	5	9

4.2. Mikrobiyolojik Kültür Sonuçları

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Acil Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde Haziran 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında mekanik ventilatörde takip edilirken VİP tanısı alarak çalışmamıza dahil edilen 30 hastanın hepsinden önce ETA ve 15 dakika sonra mini-BAL örnekleri alındı. Alınan örnekler Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Bakteriyoloji laboratuvarında KKA, çukulatamsı agar ve EMB agar'a ekildi. Üreme olan plaklarda bakterilerin tür bazında tanımlandırma ve antibiyogram işlemi Phoenix TM 100 otomatize sistem kullanılarak yapıldı.

Alınan ETA ve mini-BAL örnek kültürlerinde üreme sonuçları Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

Alınan 30 ETA örnek kültüründen; 6'sında (%20) *Acinetobacter baumannii*, 3'ünde (%10) *Pseudomonas aeruginosa*, 1'inde (%3) *Klebsiella pneumoniae*, 6'sında (%20) MRSA veya metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) üremesi tespit edildi. Ayrıca ETA örnek kültüründen; 8'inde (%27) kontaminasyon, 6'ında (%20) üreme olmadığı görüldü. ETA örnek kültüründe mini-BAL örnek kültürlerinde görülen *Escherichia coli* ve birden fazla mikroorganizma üremesi görülmedi.

Alınan 30 mini-BAL örnek kültüründe ise; 16'sında (%53) *Acinetobacter baumannii*, 6'sında (%20) *Pseudomonas aeruginosa*, 4'ünde (%13) *Klebsiella pneumoniae*, 6'sında (%20) MRSA veya MSSA, 2'sinde (%6) *Escherichia coli* üremesi tespit edildi. Mini-BAL örnek kültürlerinde

kontaminasyon görülmezken, 2 (%6) örnekte üreme olmadı ve 6'sında (%20) birden fazla mikroorganizma üremesi görüldü.

Tablo 4.4. ETA ve mini-BAL örnek kültürlerinde üreme sonuçları.

Mikroorganizma	ETA		Mini-BAL	
	n	%	n	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	20	16	53
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	10	6	20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3	4	13
<i>Escherichia coli</i>	0	0	2	6
MRSA, MSSA	6	20	6	20
Kontaminasyon	8	27	0	0
Üreme olmayan	6	20	2	6
Birden fazla mikroorganizma üreyen	0	0	6	20

ETA örnek kültürleri kontaminasyon olarak değerlendirilen 8 hastadan alınan mini-BAL kültürlerinden 6'sında (%75) *Acinetobacter baumannii*, birinde (%12,5) *Klebsiella pneumoniae* üremesi görülürken, bir örnekte (%12,5) yine üreme görülmedi. Kontamine ETA örneği olan hastalarda mini-BAL örneği kültür sonuçları Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

Üreme olmayan ETA örneği olan hastalardan alınan mini-BAL örneği kültürlerinden 2'sinde (%33) *Escherichia coli*, 2'sinde (%33) *Klebsiella pneumoniae*, birinde (%17) *Pseudomonas aeruginosa* üremesi tespit edildi. Geriye kalan bir örnekte (%17) mini-BAL örnek kültüründe de üreme görülmedi. Üreme olmayan ETA örneği olan hastalarda mini-BAL örneği kültür sonuçları Tablo 4.6.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Kontamine ETA örneği olan hastalarda mini-BAL örneği költür sonuçları

ETA'da Kontamine örnekler	Mini-BAL Sonuçları
1	<i>Acinetobacter baumannii</i>
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
3	<i>Acinetobacter baumannii</i>
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>
5	Üreme yok
6	<i>Acinetobacter baumannii</i>
7	<i>Acinetobacter baumannii</i>
8	<i>Acinetobacter baumannii</i>

Tablo 4.6. Üreme olmayan ETA örneği olan hastalarda mini-BAL örneği költür sonuçları

ETA'da Üreme olmayan örnekler	Mini-BAL Sonuçları
1	<i>Escherichia coli</i>
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
4	<i>Escherichia coli</i>
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
6	Üreme yok

4.3. Verilerin Değerlendirilmesi

Elde edilen veriler doğrultusunda istatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Student-t testi kullanılarak yapılan istatistiksel değerlendirme sonucu VİP gelişmeyen 62 hastanın yaş ortalaması $52,16 \pm 10,41$ ve VİP tanısı alarak çalışmamıza dahil edilen 30 hastanın yaş ortalaması $68,23 \pm 16,19$ yıl olarak tespit edildi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$).

VİP gelişmeyen 62 hastanın mekanik ventilasyon uygulama süresi $12,11 \pm 6,01$ gün ve VİP tanısı alan 30 hastanın mekanik ventilasyon uygulama süresi $29,57 \pm 15,78$ gün olarak belirlendi. İki grup arasında mekanik ventilasyon uygulama süresi açısından anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$).

VİP gelişimi için cinsiyet, yaş ve mekanik ventilasyon süresinin etkisi çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde, cinsiyetin VİP gelişiminde bir risk faktörü olmadığı, buna karşılık mekanik ventilasyon süresi ve hasta yaşının birbirinden ve cinsiyetten bağımsız olarak VİP gelişme riskini istatistiksel olarak anlamlı arttırdığı saptandı. Mekanik ventilasyon süresi için $OR=1,205$, %95 GA=(1,104-1,316), $p<0,001$ olarak hesaplandı. Yaş için ise $OR=1,162$, %95 GA=(1,074-1,258), $p<0,001$ olarak bulundu.

Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan değerlendirme sonucu VİP gelişmeyen 62 hastanın CPIS skoru ortalaması $2,71 \pm 1,06$ puan ve VİP tanısı alan 30 hastanın CPIS skoru ortalaması $6,8 \pm 1,15$ puan olarak bulundu. İki grup arasında CPIS skoru açısından anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$). Bu sonuçlar doğrultusunda mekanik ventilatörde olan hastalarda VİP tanısında CPIS skoru kullanımının faydalı olabileceği düşünüldü.

Elde edilen veriler doğrultusunda Spearman testi kullanılarak yapılan istatistiksel değerlendirme sonucu ETA ve mini-BAL yöntemleri ile alınan örneklerin kültür sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p=0,464$). ETA ile mini-BAL yöntemleriyle alınan örneklerin kültür sonuçları arasındaki uyum %50 olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinin en önemli sorunlarından olan VİP'nin tanısında kullanılan non-bronkoskopik yöntemlerden ETA ve mini-BAL kültürlerinin sonuçları kıyaslandı.

VİP, yoğun bakım birimlerinde mekanik ventilasyonlu hastalarda görülen en önemli enfeksiyondur. Trakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanması pnömoni insidansını 7 ile 21 kat artırır. Farklı araştırma sonuçlarına göre mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %28-85'inde VİP gelişebilmektedir (19-25). Yahyaoğlu ve arkadaşlarının (86) yapmış olduğu benzer çalışmada 87 mekanik ventile hastanın %35,6'ında (31 hasta) VİP gelişmiştir. Çalışmamızda da 92 mekanik ventilasyon uygulanan hastanın %32,6'ında (30 hasta) VİP gelişti. Bu oran ülkemizde ve dünyada yapılmış diğer çalışmalarla değerlendirildiğinde uyumlu olarak bulundu.

Yoğun bakımda kalış süresi dikkate alındığında 1000 hasta yatış gününde 12.5, ventilatöre bağlanan hastalarda 1000 ventilatör gününde 2.5-39 (26,27); ülkemizde yapılmış çok merkezli çalışmalarda ise 1000 ventilatör gününde 16.4- 26.5 VİP gelişme hızı olarak bildirilmektedir (21,26,28). Bizim çalışmamızda da VİP gelişme hızı 1000 ventilatör gününde 18.3 olarak tespit edilmiş olup daha önceki çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

Khilnani ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada VİP tanısı alıp çalışmaya dahil edilen 25 hastanın 17'si (%68) erkek, 8'i (%32) kadın olup yaş ortalaması $55,6 \pm 16,17$ olarak bildirilmiştir. Bacakoğlu ve arkadaşlarının (96) yaptığı çalışmada 31 hastanın 18'i (%58) erkek, 13'ü (%42) kadın olup yaş ortalaması $63,9 \pm 19,0$ olup bizim hasta grubumuzda benzer demografik özelliklere sahipti. Hastalarımızın 18'i (%60) erkek, 12'i (%40) kadın olup yaş ortalaması $68,23 \pm 16,19$ 'du.

Hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında en sık mortalite nedeni pnömonilerdir. Ülkemizde VİP saptanan olgularda kaba mortalite oranı %30-87 arasında değişmektedir (21,22,30). Khilnani ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada 25 VİP hastasının %60'ı (15 hasta), Bacakoğlu ve arkadaşlarının (96) yaptığı çalışmada 31 VİP hastasının %54,8'i (17 hasta), çalışmamızda da VİP gelişen 30 hastanın %80'i (24 hasta) mortal seyretti. Bu oranın

yüksek olması, hastaların altta yatan diğer komorbid durumlarına, yaş ortalamalarının yüksek olmasına, hastaların YBÜ'nde kalış sürelerinin ve mekanik ventilasyonun uzamasına, bu dönemde Acil Dahiliye YBÜ'de artan *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarına bağlı olduğu değerlendirildi. Tablo 5.1.'de şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda tespit edilen VİP olgularının insidansı ve mortalite oranları özetlenmiştir (86,95-104).

Tablo 5.1. VİP olgularının insidansı ve mortalite oranları

Araştırmacı	Hasta sayısı (n)	VİP gelişen	İnsidans (%)	Mortalite oranı (%)
Salata ve ark.	51	21	%41	%76
Craven ve ark.	233	49	%21	%55
Baker ve ark.	514	26	%5	%24
Fagon ve ark.	1118	313	%28	%53
Timsit ve ark.	387	58	%15	%57
Cock ve ark.	1014	183	%18	%24
Tejada ve ark.	103	23	%22	%44
Dikmen ve ark.	197	37	%19	%60
Yahyaoğlu ve ark.	87	31	%35	-
Bacakoğlu ve ark.	-	31	-	%55
Khilnani ve ark.	-	25	-	%60
Çalışmamızda	92	30	%32	%80

Çalışmamızda hasta grubumuzun yaş ortalamasının $68,23 \pm 16,19$ olması, ortalama mekanik ventilasyon gününün $29,57 \pm 15,78$ gün saptanması nedeniyle hasta grubumuz yüksek risk taşımaktadır. Çünkü ileri yaş nozokomiyal pnömoni için 2-3 kat risk artışına neden olmaktadır (91). Beraberinde mekanik ventilatöre bağlı her gün VİP gelişimi için %1-3 oranında risk artışı anlamı taşır (105). Yahyaoğlu ve arkadaşlarının (86) yapmış olduğu benzer çalışmada da hasta grubunun yaş ortalaması 56, ortalama mekanik ventilasyon günü 20 olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalarda; Khilnani ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada yaş

ortalaması $55,6 \pm 16,17$, ortalama mekanik ventilasyon günü $34,88 \pm 32$, Bacakoğlu ve arkadaşlarının (96) yaptığı çalışmada yaş ortalaması $63,9 \pm 19,0$, ortalama mekanik ventilasyon günü $7,4 \pm 6,3$ olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da elde edilen veriler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi sonucu mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda; hasta yaşı ($p<0,001$) ve mekanik ventilasyon uygulama süresi ($p<0,001$), VİP gelişimi açısından birer risk faktörü olarak değerlendirildi.

Yüksek mortalite ile giden bu ciddi enfeksiyonda etiyolojik tanı konularak uygun antimikrobiyal tedaviye erken başlanması prognozu belirleyen önemli bir faktördür (106,107).

Tanı için klinik bulgular ve radyolojik değişiklikler yeterli olmamakta ve beraberinde mikrobiyolojik verilere de ihtiyaç duyulmaktadır (108). Tanıda kullanılan CPIS, özellikle değişkenlerin klinisyenler tarafından farklı yorumlanması ve skorumanın yanlış hesaplanması bu sistemin en büyük dezavantajı olarak karşımıza çıkmıştır (109). CPIS'in 6'nın üzerinde bulunması pnömoni olasılığını güçlendirir. Yapılan bir çalışmada VİP tanısı koymada; CPIS ≥ 6 olarak hesaplanmasının duyarlılığı %93, özgüllüğü %100 bulunmuştur (109). Ancak CPIS'in asıl kullanım alanı tedavinin değerlendirilmesi ve yönlendirilmesi aşamasıdır (110). Bacakoğlu ve arkadaşlarının (96) yaptığı çalışmada VİP tanısı alan 31 hastanın ortalama CPIS skoru $7,2 \pm 2,1$, Khilnani ve arkadaşlarının (95) çalışmasında ise $6,76 \pm 1,67$ bulunmuştur. Bizim çalışmamız sonucunda VİP gelişmeyen 62 hastanın CPIS skoru ortalaması $2,71 \pm 1,06$ puan ve VİP tanısı alan 30 hastanın CPIS skoru ortalaması $6,8 \pm 1,15$ puan olarak bulundu. İki grup arasında CPIS skoru açısından anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Bu sonuçlar doğrultusunda mekanik ventilatörde olan hastalarda VİP tanısında CPIS skoru kullanımının faydalı olabileceği düşünüldü. Tablo 5.2.'de VİP'te risk faktörü olan ileri hasta yaşı, mekanik ventilasyon süresi ile tanıda kullanılması önerilen CPIS skorunun yapılmış çalışmalarda verileri özetlenmiştir (86,95,96).

Tablo 5.2. VİP'li hastaların yaş, mekanik ventilasyon süresi ve CPIS skorları

Araştırmacı	Yaş ortalaması	Mekanik Ventilasyon süresi	CPIS skoru
Yahyaoğlu ve ark.	56±26	20±22	-
Bacakoğlu ve ark.	63,9 ± 19,0	7,4 ± 6,3	7,2 ± 2,1
Khilnani ve ark.	55,6 ± 16,17	34,88 ± 32	6,76 ± 1,67
Çalışmamızda	68,23 ± 16,19	29,57 ± 15,78	6,8 ± 1,15

Günümüzde VİP tanısını koyacağımız klinik ve radyolojik güvenilir parametreler henüz bulunmamaktadır. Klinik şüphe durumunda uygun örnekleme ve yapılacak mikrobiyolojik işlem önem kazanmaktadır. Akciğer biyopsi ve otopsi örneklerinden yapılan histolojik inceleme ve kültür altın standart olarak kabul edilmekle birlikte bu örneklerin elde edilmesi güçtür (111,112). Bu nedenle de rutinde tanı aşamasında kullanılamamaktadır.

VİP'in mikrobiyolojik tanısında korunmuş fırça yöntemi, bronkoalveolar lavaj, mini-BAL, endotrakeal aspirasyon vb. invazif ya da invazif olmayan yöntemlerle alınan örnekler kullanılmaktadır. Bu örneklerin mikrobiyolojik olarak incelenmesi tanı ve tedavide yol gösterici olmaktadır (113).

VİP'in mikrobiyolojik tanısında en önemli sorun, kolonize olan bakterilerin enfeksiyon etkenlerinden ayrılmasının güçlüğüdür. Kantitatif kültür yöntemleri, bu ayrımın yapılmasında etkili bulunmuştur (85,112,114,115).

Amerikan Toraks Cemiyeti, VİP'in mikrobiyolojik tanısı için bronkoskopik, nonbronkoskopik veya endotrakeal aspirasyon yöntemleriyle toplanan örneklerin kantitatif kültürünü önermektedir (115).

Bronkoskopik yöntemlerle ilişkili riski ve maliyeti azaltmak amacıyla bronkoskopik olmayan invazif yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar kör bronşiyal örnekleme (blind bronchial sampling), mini-BAL ve kör korunmuş fırçalama (blind protected specimen brush=BPSB) şeklinde sıralanılabilir. Daha az tecrübe ve eğitim gerektiren bu yöntemlere daha kolay ulaşılabilmektedir. Kantitatif kültürlerin eşik değerleri bronkoskopik yöntemler ile aynıdır. Bu testlerin duyarlılık ve özgüllükleri Tablo 5.3.'de (116) belirtilmiştir.

Tablo 5.3. Bronkoskopik olmayan invazif yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri

TEST	ÖZGÜLLÜK	DUYARLILIK
BBS	% 74-100	% 74-97
Mini-BAL	% 66-96	% 63-100
BPSB	% 71-100	% 58-86

Non-bronkoskopik yöntemlerden olan ve VİP tanısında kullanılan ETA ve mini-BAL kantitatif kültürlerini kıyaslayan, Fangio ve arkadaşlarının (116) yaptığı çalışmada ETA duyarlılığı %89,5, özgüllüğü %66,7 bulunmuştur. Elatrous ve arkadaşlarının (117) yaptığı çalışmada ETA kantitatif kültürünün eşik değeri (cut off) 10^4 cfu/ml alındığında duyarlılık %92, özgüllük %85 bulunmuştur. Değerlendirme eşiği 10^5 cfu/ml olarak alındığında duyarlılık %84, özgüllük %90 olmuştur.

Çalışmamızda kontrol grubunun olmayışı nedeniyle ETA kantitatif kültürü ve mini-BAL kantitatif kültür yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanamamıştır. Örnekleme yaptığımız hasta grubunda VİP tanısını klinik ve radyolojik olarak saptanmış olması bu eksikliğe neden olmuştur.

Üst solunum yolları florasına bağlı kontaminasyonun az olması, invazif olmayan bir yöntem olması, spesifitenin yüksek olması nedeniyle mini-BAL (PTC) kantitatif kültürü VİP tanısı için irdelenmiş ve özellikle Fransa'da bronkoskopik yöntemler yerine kullanılmaya başlanmıştır (118). Fakat bronkoscopinin bulunmadığı merkezlerde VİP tanısı için kullanılan en yaygın metot ETA kantitatif kültürünün yapılmasıdır. Üst solunum yolları florasına bağlı kontaminasyonun fazla olması bu yöntemin en önemli dezavantajıdır (74).

Çalışmamızda kullanılan yöntemlerden ETA örneklerinin %26'sında orofarengeal kontaminasyon tespit edilirken, mini-BAL örneklerinde kontaminasyon tespit edilmedi. ETA örneğinde kontaminasyon tespit edilen 8 hastanın mini-BAL örneklerinde, 6'sında (%75) *Acinetobacter baumannii*, birinde (%12,5) *Klebsiella pneumoniae* üremesi görüldü. Bir örnekte (%12,5)

ise üreme tespit edilmedi. Çalışmamızda kullanılan yöntemlerden ETA kültürlerinin %20'sinde, mini-BAL kültürlerinin %6'sında üreme olmadı. Üreme olmayan ETA örneği olan hastalardan alınan mini-BAL örneği kültürlerinden 2'sinde (%33) *Escherichia coli*, 2'sinde (%33) *Klebsiella pneumoniae*, birinde (%17) *Pseudomonas aeruginosa* üremesi tespit edildi. Geriye kalan bir örnekte (%17) mini-BAL örnek kültüründe de üreme görülmedi. Kültürlerde üreme olmama oranının kullanılan mikrobiyolojik işlemlerin yetersizliğinden kaynaklanmadığı düşünüldü. Çünkü üretilen VİP etkenlerinin büyük kısmı gram negatif bakterilerden oluşuyordu. Klinik tanıda kullandığımız parametrelerin düşük spesifite göstermesi, ETA ve mini-BAL kültürlerindeki üreme olmamasını açıklayan bir neden olarak yorumlanabilir. ETA örneklerinde bir örnekte birden fazla mikroorganizma üremesi olmazken, mini-BAL örneklerinde %20'inde bir örnekte iki farklı mikroorganizma üremesi oldu.

VİP'e neden olan etkenler incelendiğinde, çalışmamızda *Acinetobacter baumannii* mini-BAL kültüründe %53, ETA kültüründe %20, *Pseudomonas aeruginosa* mini-BAL kültüründe %20, ETA kültüründe %10, MRSA, MSSA mini-BAL kültüründe %20, ETA kültüründe %20 etken olarak tespit edildi. Yahyaoğlu ve arkadaşlarının (86) yapmış olduğu çalışmada ise ETA kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* %37, mini-BAL kültüründe %32, *Enterobactriaecea spp* ETA kültüründe %18, mini-BAL kültüründe %23 etken olarak tespit edildi. Elatrous ve arkadaşlarının (117) yaptığı çalışmada ise *Pseudomonas aeruginosa* %20, *Acinetobacter baumannii* %18, MRSA %16 etken olarak tespit edilmiştir. Dikmen ve arkadaşları ise (104) endotrakeal aspirat örneklerinin kantitatif kültür sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında en sık VİP etkeni olan mikro-organizmaları; *A.baumannii* (%38), *P. aeruginosa* (%14) ve MRSA (%11) olarak saptamışlardır. Yurt dışında VİP etkenleriyle ilgili farklı solunum yolu örnekleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türleri en sık izole edilen mikroorganizmalar olarak bildirilmiştir (106, 114).

Bayraktar ve arkadaşlarının (119) yaptığı çalışmada izole edilen suşların %73'unu Gram negatif bakterilerin oluşturduğu ve en sık izole edilen

mikroorganizmaların *Acinetobacter spp* (%37) ve *P.aeruginosa* (%29) olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak benzer çalışmalarda etken mikroorganizmaların yüksek oranda gram negatif bakteriler olduğu tespit edilmiştir (Tablo 5.4.) (86,95,96,104,117,119-121). Bizim çalışmamızdaki yüksek *Acinetobacter baumannii* oranının YBÜ florasından kaynaklandığı değerlendirildi. Her hastanenin ve aynı hastanedeki her YBÜ'nin ayrı ayrı surveyans çalışmalarının yapılıp kendi flora mikroorganizmalarının tespit edilmesi ve bunların da direnç profillerinin saptanması önerilmektedir. Bu sayede yüksek mortaliteye sahip bir enfeksiyonda başlanacak ampirik antibiyoterapi daha uygun ve etkin olacaktır.

Tablo 5.4. VİP etkenlerinin dağılımı

Araştırmacı	<i>A. baumannii</i>	<i>P.aeruginosa</i>	MRSA
Elatrous ve ark.	%18	%20	%16
Uzel ve ark.	%20	%27	%12
Akalın ve ark.	%24	%23	%14
Dikmen ve ark.	%38	%14	%11
Bayraktar ve ark.	%37	%29	%9
Yahyaoğlu ve ark.	%10	%37	%7
Khilnani ve ark.	%37	%44	-
Bacakoğlu ve ark.	%47	%16	%21
Çalışmamızda	%53	%20	%20

Çalışmamızda vurgulanması gereken bir durum da etkenlerin büyük bir kısmının tedavi edilmesi zor bakteriler olmasıdır. (*Acinetobacter baumannii* %53, *P.aeruginosa* % 20, *Klebsiella pneumoniae*. % 13, MRSA, MSSA % 20). Bunun nedenleri arasında hasta grubumuzun VİP gelişmesi açısından yüksek risk taşıması ve ya tüm hastaların VİP tanısı konmadan önce antibiyotik kullanmış olması sayılabilir.

Timsit ve arkadaşlarının (122) yaptığı çalışmada 72 saatten daha uzun süre antibiyotik kullanan hastalarda BAL ve PSB örneklerinin kantitatif olarak

değerlendirilmesinin VİP tanısında etkin olduğu vurgulanmıştır. Solunum sistemindeki bakteriler süper enfeksiyon oluşturarak VİP'e neden olmaktadır. Dolayısı ile verilen antibiyotiklere dirençli bakteriler VİP'te etken olmaktadır.

Kanada'da yapılan ve 10 YBÜ'yü kapsayan bir kohort çalışmasında VİP şüphesiyle bronkoskopi yapılan hastalarla yapılmayan hastalar karşılaştırılmış ve invazif diagnostik yöntem kullanılan hastaların daha az antibiyotik aldığı ve mortalitenin daha düşük olduğu bildirilmiştir (% 18.5 vs. % 34.7, $p=0.03$). Bu çalışmada invazif olmayan tanısal testlerin sonuç üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir (123).

Fransa'da yapılan randomize, kontrolsüz, çok merkezli bir çalışmada 413 hastada invazif yöntemlerle (bronkoskopik BAL veya PSB örneklerinin direkt incelenmesi) invazif olmayan yöntemler (klinik kriterler ve endotrakeal aspiratın nonkantitatif analizi) karşılaştırılmış, invazif yöntem kullanılan grupta 14 gün sonunda daha az ölüm olduğu, organ disfonksiyonlarının daha erken düzeldiği ve daha az antibiyotik kullanıldığı sonucuna varılmıştır (66). Ancak bu çalışmada nonkantitatif endotrakeal aspirat (ETA) analizi ile kantitatif BAL ve PSB karşılaştırmasının sonuçları etkilediği düşünülmektedir.

Kantitatif ETA analizi ile kantitatif BAL veya PSB'yi karşılaştıran bir başka açık, randomize çalışmada iki grup arasında sonuç, YBÜ'de kalış süresi veya mekanik ventilasyon süresi yönünden fark olmadığı sonucuna varılmıştır (124).

Khilnani ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada VİP tanısında kullanılan bronkoskopik ve non-bronkoskopik teknikler karşılaştırılmıştır. Klinik verilerce yüksek VİP şüphesi olan hastalardan 4 farklı (ETA, mini-BAL, bronkoskopik BAL, bronkokoskopik fırça) yöntemle örnek alınmıştır. Çalışmada kaba mortalite oranı %60 olup, hiçbir hastada bronkoskopik veya non-bronkoskopik yöntemlerle örnek alınırken ölüm gerçekleşmemiştir. Dört farklı yöntemle alınan örneklerin kültürde üreme oranları sırasıyla, bronkokoskopik fırçada %80, bronkoskopik BAL'da %64, mini-BAL'da %68, ETA'da %52 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da ETA kültürlerinde üreme oranı %53, mini-BAL kültürlerinde %93 olarak tespit edildi.

Aynı çalışmada CPIS'ı ≥ 6 olan 18 hastanın mini-BAL, bronkoskopik BAL, bronkoskopik fırça kültür sonuçlarıyla CPIS'ı kıyaslanmış ve aralarındaki korelasyona bakılmıştır. CPIS'ı ile mini-BAL arasındaki korelasyon %80, bronkoskopik fırça ile arasındaki korelasyon %86, bronkoskopik BAL ile arasındaki korelasyon ise %76 tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da CPIS'ı ile ETA arasındaki uyuma bakıldığında %60, mini-BAL arasındaki uyuma bakıldığında ise %80 olarak tespit edildi. Ayrıca 4 yöntemin aralarındaki uyuma bakılmış. Mini-BAL ve bronkoskopik fırça arasındaki uyum %88 ile en kolere yöntemler olarak tespit edilmiştir. ETA kültür yöntemi ile diğer 3 yöntem arasındaki uyum düşük tespit edilmiştir. Kollef ve arkadaşlarının (125) yaptığı çalışmada bronkoskopik fırça ile mini-BAL arasındaki uyum %83, Erden ve arkadaşlarının (126) yapmış olduğu çalışmada ise %77,5 olarak bulunmuştur. Bacakoğlu ve arkadaşlarının (96) yapmış olduğu çalışmada ETA ile mini-BAL arasındaki uyum %67 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da ETA ile mini-BAL arasındaki uyum %50 tespit edilmiş olup düşük olarak değerlendirilmiştir. ETA tüm dünyada yaygın kullanılmasına rağmen distal hava yolu örneklerinin (mini-BAL, bronkoskopik BAL, bronkokoskopik fırça) kültür sonuçlarıyla karşılaştırıldığında daha az üreme tespit edildiği, daha fazla orofarengeal kontaminasyona neden olduğu tespit edilmiştir.

ETA kültürlerinde daha az üreme tespit edilmesi ve daha fazla orofarengeal kontaminasyona neden olması nedeniyle ETA kültür sonucuna göre VIP tedavisi planlanan vakalarda tedavi başarısızlığı daha fazladır. Kanada Yoğun Bakım çalışma grubu tarafından yapılan çok merkezli çalışmada, bronkoskopik ve ya non-bronkoskopik yöntemle elde edilen kültür sonuçlarına göre VIP tedavisi düzenlenen hastaların tedaviye verdikleri cevapta farklılık saptanmamıştır (96).

Taşbakan ve arkadaşlarının (127) yapmış olduğu çalışmada 32 VIP hastasından bronkoskopik BAL ve mini-BAL yöntemleriyle kültür alınıp sonuçları irdelenmiş. Bronkoskopik BAL ile 32 hastanın 11'inde, mini-BAL ile 32 hastanın 10'nunda bakteriyel izolat elde edilmiştir. Fungal izolat açısından bakıldığında da benzer sonuçlar; bronoskopik BAL ile 11 hastada, mini-BAL

ile 13 hastada elde edilmiştir. Bu çalışmada bronkoskopik BAL ile mini-BAL arasındaki uyumun yüksek olduğu belirtilmiştir. Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde YBÜ'deki hastalara bronkoskopik yöntemlerin rutinde uygulanması imkanlar dahilinde değildir. Bu nedenle non-bronkoskopik tekniklerinin evaluasyonu önemlidir. Khilnani ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada mini-BAL'ın duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif prediktif değerlerinin iyi olduğu görülmüştür. Non-bronkoskopik yöntemlerin avantajları şöyle sıralanmıştır; daha az invazif, daha az tecrübeli personele ihtiyaç oluyor, daha az oksijenizasyona etki ediyor, işlem esnasında ventilasyon ve respirasyon devam ediyor, daha az intrakranial basınç artışına ve aritmiye neden oluyor, bronkoskopik yöntemlere göre daha az kontaminasyon riski var ve daha ucuz. Mini-BAL körlemesine yapılan bir yöntem olmasına karşın bronkoskopik fırça ile elde edilen sonuçlarla kıyaslandığında oldukça uyumlu bir yöntemdir.

Birçok araştırmacı VİP tanısında mini-BAL'ın yüksek duyarlılık (%70-90) ve özgüllüğe (%69-100) sahip olduğuna dikkat çekmektedir (5,23-25). Khilnani ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup mini-BAL tekniğinin klinik pratikte fayda sağlayacağı gösterilmiştir. Bu çalışmada distal hava yolu örneği elde edilmek için kullanılan 4 yöntem içinde, doğru örneği elde etmede en başarısız yöntem ETA olarak belirtilmiştir. Mini-BAL ve bronkoskopik fırça yöntemleriyle elde edilen örnek sonuçları arasında güçlü bir uyumun varlığına dikkat çekilmektedir. Bizim çalışmamızda da ETA ile mini-BAL arasındaki uyum benzer şekilde düşük tespit edilmiştir. Bu nedenlerle VİP'nin mikrobiyolojik tanısında kullanılan ETA'nın yerine mini-BAL önerilmektedir.

Mini-BAL, uygulama kolaylığı, minimum girişim gerektirmesi, bronkoskopik yöntemlere göre maliyetinin düşük olması ve tekrarlanabilme kolaylığından dolayı tercih edilen bir yöntemdir. Mini-BAL kateteri ile örnek alınması, akciğer cerrahisi yapılmış hastalarda, platelet < 50.000 olanlarda, rutin aspirasyonda sürekli aktif kanaması olanlarda kontrendikedir.

Sonuç olarak çalışmamızda ETA ve mini-BAL kültür yöntemleri arasında anlamlı bir korelasyon olmaması, ETA kültür yöntemlerinde artan

kontaminasyon riski, literatürde mevcut diğer benzer veriler gibi gerekçeler sebebiyle VİP'e neden olan bakterinin araştırılmasında ETA yerine mini-BAL örneklemesinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

VİP, entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömonidir. VİP'ye neden olan etiyolojik ajanlar çok geniş bakteriyel spekturuma sahip olup altta yatan hastalık, risk faktörlerinin varlığı ve pnömoninin ortaya çıkış süresi ile değişebilmektedir.

VİP tanısını koymak oldukça güçtür. Yapılan çalışmalarda klinik olarak VİP tanısı konulan hastaların %50'sinde VİP bulunmazken, gerçekten VİP'i olan hastaların yaklaşık olarak 1/3'üne tanı konulamadığı görülmüştür. Tanıda yardımcı olarak günümüzde en sık kullanılan yöntem ETA örneğinin mikrobiyolojik olarak incelenmesidir. Tanı amacıyla kullanılan bir başka yöntemde mini-BAL örneğinin incelenmesidir. Bu yöntemin en önemli avantajı olası üst hava yolları florası ile kontaminasyonun minimal düzeye indirilmesidir.

Çalışmamız sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesi ile mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda; hasta yaşı (OR=1,162, %95 GA=1,074-1,258, $p<0,001$) ve mekanik ventilasyon uygulama süresi (OR=1,205, %95 GA=1,104-1,316, $p<0,001$), VİP gelişimi açısından birer risk faktörü olarak değerlendirildi. VİP gelişen ve gelişmeyen hastaların CPIS açısından aralarındaki anlamlı farklılık ($p<0,001$) nedeniyle VİP tanısında CPIS skoru kullanımının faydalı olacağı düşünüldü.

ETA örnek kültürlerinden; 8'inde (%27) kontaminasyon, 6'sında (%20) üreme olmadığı görüldü. Mini-BAL örnek kültürlerinde ise kontaminasyon görülmedi. ETA örnek kültüründe kontaminasyon olan 8 hastadan alınan mini-BAL kültürlerinden 7'sinde (%87,5) patojen olarak kabul edilen bakteri üremesi görüldü.

Çalışmamız sonucunda ETA ve mini-BAL kültür yöntemleri arasında anlamlı bir korelasyon olmaması ($p=0,464$), ETA kültür yöntemlerinde artan kontaminasyon riski, distal hava yolu örneği elde etmede en başarısız yöntemin ETA olması, literatürde mevcut diğer benzer veriler gibi gerekçeler sebebiyle VİP'e neden olan bakterinin araştırılmasında ETA yerine mini-BAL örneklemeinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Saltoğlu, N., Ventilatör İlişkili Pnömoninin Önlenmesi ve Kontrolü, Hastane enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol Sempozyum Dizisi, No:60;s.89-103, 2008.
2. Horan, T.C., White, J.W., Jarvis, W.R. ve ark., Nosocomial infection surveillance, 1984, MMWR, 35:17-29SS, 1986.
3. Tablan, O.C., Anderson, L.J., Arden, N.H. ve ark., Guideline for prevention of nosocomial pneumonia, Infect Control Hosp Epidemiol, 15:587-627, 1994.
4. Rello, J., Ausina, V., Castella, J., Net, A., Prats, G., Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy, Chest, 102:525-9, 1992.
5. Mamıkoğlu, L., Günseren, F., Özçelik, F.T. ve ark., Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde hastane enfeksiyonları: 1994-1995. Hastane Enfeksiyonları Dergisi, 2:42-5, 1998.
6. Dağ, Z., Coşkun, D., Göktaş, P., Genel cerrahi kliniklerinde postoperatif enfeksiyon surveyansı. Hastane Enfeksiyonları Dergisi, 2:103-11, 1998.
7. Tun, K., Temiz, C., Attar, A. ve ark., Nöroşirürji yoğun bakımında nozokomiyal enfeksiyonlar. Hastane Enfeksiyonları Dergisi, 3:51-4, 1999.
8. Çetin, Ç.B., Yalçın, A.N., Turgut, H. ve ark., Pamukkale Üniversitesi Hastanesinde hastane enfeksiyonları. Hastane Enfeksiyonları Dergisi, 3:161-4, 1999.
9. Willke, A., Baskan, S., Palabıyıkoglu, İ., Köse, T., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesinde 1992-1998 yıllarında gözlenen hastane enfeksiyonları. Hastane Enfeksiyonları Dergisi, 5:31-7, 2001.

10. Taşyaran, M., Ertek, M., Çelebi, S. ve ark., Atatürk Üniversitesi Hastaneleri'nde hastane enfeksiyonları: 1999 yılı sonuçları. Hastane Enfeksiyonları Dergisi, 5:38-42, 2001.
11. Özkurt, Z., Erol, S., Parlak, M., Yılmaz, Ş., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde hastane enfeksiyonları: 1998 yılı sonuçları. Hastane Enfeksiyonları Dergisi, 4:156-9, 2000.
12. Yalçın, A.N., Bakır, M., Hayran, M. ve ark., İki farklı üniversite hastanesinde hastane enfeksiyonlarının ekonomik yönden karşılaştırılması. Hastane Enfeksiyonları Dergisi, 2:46-9, 1998.
13. Balaban, E., Aksaray, S., Erdoğan, H. ve ark., Yoğun bakım ünitelerinde saptanan bakteriyel nozokomiyal pnömoni etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. Enfeksiyon Dergisi, 15:467-72, 2001.
14. Türk Toraks Derneği: Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. Türk Toraks Dergisi, 10:2:3-28, 2009.
15. American Thoracic Society: Hospital-acquired, Ventilator-associated and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med, Vol 171. pp 388-416, 2005.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. MMWR, 46 (No:22-1), 1997.
17. Bergmans, D.C.J.J., Bonten, M.J.M., Nosocomial pneumonia, "Mayhall, C.G. (ed), Hospital Epidemiology and Infection Control, 3. baskı" kitabında s. 311-39, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
18. Akalın, H., Özakın, C., Kahveci, F. ve ark., Hastanede gelişen pnömoniler. Flora, 4:253-257, 1999.
19. Woske, H.J., 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, 5:167-73, 2001.

- 20.Akkuş, N., Biberoğlu, K., Tarhan, O., Yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon risk faktörleri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi deneyimi. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*, 1:101-5, 1997.
- 21.Şimşek, S., Yurtseven, N., Gerçekoğlu, H. ve ark., Ventilator associated pneumonias in a cardiothoracic surgery centre postoperative intensive care unit. *J Hosp Infect*, 47:321-4, 2001.
- 22.Aybar, M., Topeli, A., Dahili yoğun bakım ünitesinde ventilatörle ilişkili pnömoni epidemiyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi*, 1:41-6, 2001.
- 23.Ertuğrul, B., Yıldırım, A., Ay, P. ve ark., Acil cerrahi yoğun bakım biriminde ventilatör ile ilişkili pnömoni etkenleri ve risk faktörleri. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim, Adana. Kongre Kitapçığı, s:334 (P21/20), 2001.
- 24.Esen, S., Leblebicioglu, H., Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis*, 36:144-8, 2004.
- 25.Ertugrul, B.M., Yildirim, A., Ay, P., Oncu, S. ve ark., Ventilator-associated pneumonia in surgical emergency intensive care unit. *Saudi Med J*, 27:52-7, 2006.
- 26.Rosenthal, V.D., Maki, D.G., Salomao, R., Moreno, C.A., Mehta, Y., Higuera, F., Cuellar, L.E., Arikan, O.A., 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*, 145:582-91, 2006.
- 27.Chastre, J., Fagon, J.Y., Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 165:867-903, 2002.
- 28.Leblebicioglu, H., Rosenthal, V.D., Arikan, O.A., Ozgültekin, A. ve ark., 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*, 65:251-7, 2007.

29. Craven, E., Chroneou, A., Nosocomial Pneumonia. In: Mandell, G.J., Dolin, R., Bennett, E.J., Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition. Churchill Livingstone, 303:3717-24, 2010.
30. Sevinç, C., Şahbaz, S., Uysal, U., Kılınç, O. ve ark., Microbiologic spectrum and prognostic factors of hospital-acquired pneumonia cases. *Tuberk Toraks.*, 55:153-9, 2007.
31. Çevik, M.A., Yılmaz, G.R., Erdiñç, F.Ş. ve ark., Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde mortalite ile ilişkili faktörler ve nozokomiyal enfeksiyonla mortalitenin ilişkisi. *Yoğun Bakım Dergisi*, 1:47-55, 2001.
32. Rello, J., Artur Paiva, J., Baraibar, J., ve ark., International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator associated pneumonia. *Chest*, 120:955-70, 2001.
33. Vincent, J.L., Bihari, D., Suter, P.M. ve ark., The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe the results of the EPIC study. *JAMA*, 274:639-644, 1995.
34. Alberti, C., Brun-Buisson, C., Burchardi, H. ve ark., Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*, 28:108-121, 2002.
35. Richards, M.J., Edwards, J.R., Culver, D.H., Gaynes, R.P., Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 21:510-515, 2000.
36. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Con*, 27:520-532, 1999.
37. Yetkin, M.A., Nozokomiyal Pnömoni (derleme/review). *Yoğun Bakım Dergisi*, 9(1):20-30, 2010.
38. Erdem, H., Oncul, O., A review of the current place of glycopeptides in Turkish Medical practice. *Curr Ther Res Clin Exp*, 68:49-66, 2007.

- 39.Erbay, H., Yalçın, A.N., Serin, S., Turgut, H. ve ark., Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive care medicine*, 29:1482-8, 2003.
- 40.Korten, V., Ulusoy, S., Zarakolu, P., Mete, B., Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 59:453-7, 2007.
- 41.Vahaboglu, H., Budak, F., Kasap, M., Gacar, G. ve ark., High prevalence of OXA-51-type class D beta-lactamases among ceftazidime-resistant clinical isolates of *Acinetobacter spp.*: co-existence with OXA-58 in multiple centres. *J Antimicrob Chemother.*, 58:537-42, 2006.
- 42.Kolayli, F., Gacar, G., Karadenizli, A., Sanic, A., Vahaboglu, H., PER-1 is still widespread in Turkish hospitals among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* *FEMS Microbiol Lett.*, 249:241-5, 2005.
- 43.Biberoğlu, K., Tarhan, O., Nozokomiyal pnömoni (Hastane kökenli pnömoni). *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*, 2:63-70, 1998.
- 44.Castello, J., Puzo, C., Austina, V., Diagnosis of pneumonia with a method of protected bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J*, 4:407-8, 1991.
- 45.Mc Ritchie, D.I., Matthews, J.G., Fink, M.P., Pneumonia in patients with multiple trauma. *Clin Chest Med*, 16:135-46, 1995.
- 46.Dever, L.J., Johanson, W.G., Pneumonia complicating adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*, 16:147-53, 1995.
- 47.Torres, A., Azhar, R., Gatel, J.M., Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilating patients. *Am Rev Respir Dis*, 142:523-8, 1990.

- 48.Weber, D.J., Raasch, R., Rutala, W.A., Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic resistant microorganisms. Chest, 115 (3 suppl):34-41, 1999.
- 49.Adem, E., Özkan, M., Dizer, U. ve ark., Ventilatöre bağlı pnömonilerden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç paternleri. Flora, 5:189-94, 2000.
- 50.Chastre, J., Trouillet, J.L., Fagon, J.Y., Nosocomial Pneumonia. In: Cunha, B.A.(ed), Infectious Diseases in Critical Care Medicine. Marcel Dekker, Inc. New York, 247-84, 1998.
- 51.Dore, P., Robert, R., Grollier, G., ve ark., Incidence of anaeropes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. Am J Respir Crit Care Med, 153:1292-8, 1996.
- 52.Akça, O., Koltka, K., Uzel, S. ve ark., Risk factors for early-onset, ventilator associated pneumonia in critical care patients. Anesthesiology, 93:638-45, 2000.
- 53.Yetkin, A., Öztürk, E., Aldemir, Ö. ve ark., Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalarda saptanan nozokomiyal pnömoni ataklarının değerlendirilmesi. 9.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim, Antalya. Özet Kitabı, s:264 (Özet No: P317), 1999.
- 54.Berk, H., Çağatay, A., Özcan, P. ve ark., Yoğun Bakım Biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkenleri ve duyarlılıkları. X. Türk Klinik mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim, Adana. Kongre kitapçığı, s:335 (P21/21), 2001.
- 55.Saltoğlu, N., Öztürk, C., Taşova, Y. ve ark., Yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon nedeniyle izlenen hastalarda etkenler, risk faktörleri, antibiyotik direnci ve prognozun değerlendirilmesi. Flora, 5:229-37, 2000.

- 56.Rello, J., Esandi, M.E., Diaz, E., Mariscal, D., Gallego, M., Valles, J.,
The role of *Candida spp.* isolated from bronchoscopic samples in non-
neutropenic patients. Chest, 114:146-9, 1998.
- 57.El-Ebiary, M., Torres, A., Fabregas, N., ve ark., Significance of the
isolation *Candida spp.* from respiratory samples in critically ill, non-
neutropenic patients. Am J Respir Crit Care Med, 156:583-90, 1997.
- 58.Chastre, J., Fagon, J.Y., Trouillet, J.L., Diagnosis and treatment of
nosocomial pneumonia in patients in intensive care units. Clin Infect
Dis, 21(Suppl 3): 226-37, 1995.
- 59.Kallet, R.H., Quinn, T.E., The gastrointestinal tract and ventilator-
associated pneumonia. Respir Care, 50:910-921, 2005.
- 60.Cook, D.J., Kollef, M.H., Risk factors for ICU- acquired pneumonia.
JAMA, 279:1605-6, 1998.
- 61.İbrahim, H.E., Linda, T M.R.T., Cherie, H B.S., Fraser, V.J. ve ark.,
The occurence of ventilator associated pneumonia in a community
hospital. Chest, 120:555-61, 2001.
- 62.Celis, R., Torres, A., Gatell, J.M., Almela, M. ve ark., Nosocomial
pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. Chest,
93:318-24, 1988.
- 63.Rello, J., Ausina, V., Ricart, M., ve ark., Impact of previous
antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator
associated pneumonia. Chest, 104:1230-5, 1993.
- 64.Niederman, M.S., Bronchoscopy in non-resolving nosocomial
pneumonia. Chest, 117 (4 suppl):212-18, 2000.
- 65.Heyland, D.K., Cook, D.J., Griffith, L., Keenan, S.P. ve ark., The
attributable morbidity and mortality off ventilator associated
pneumonia in the critically ill patient. Am J Crit Care Med, 159:1249-
56, 1999.

- 66.Fagon, J.Y., Chastre, J., Hance, A.J., Montravers, P., Novara, A., Gibert, C., Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*, 94:281-8, 1993.
- 67.Fein, A., Grossman, R., Ost, D., Farber, B., Cassiere, H. (eds)., Nosocomial or hospital-acquired pneumonia. In: *Diagnosis and Management of pneumonia and respiratory infections*. Professional Communications Inc. A Medical Publishing Company, 119-32, 1999.
- 68.Porzecanski, I., Bowton, D.L., Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 130:597-604, 2006.
- 69.Trouillet, J.L., Chastre, J., Vuagnat, A., Joly-Guillou, M.L. ve ark., Ventilator associated pneumonia caused by potentiall drug resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*, 157:531-9, 1998.
- 70.Nseir, S., Marquette, C.H., Diagnosis of hospital-acquired pneumonia: postmortem studies. *Infect Dis Clin North Am*, 17:707-16, 2003.
- 71.Sunenshine, R.H., Wright, M.O., Maragakis, L.L., Harris, A.D. ve ark., Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis*, 13:97-103, 2007.
- 72.Grupper, M., Sprecher, H., Mashiach, T., Finkelstein, R., Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28:293-8, 2007.
- 73.Meduri, G.U., Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med*, 16:61-93, 1995.
- 74.Grossmann, R.F., Fein, A., Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator associated pneumonia. *Chest*, 117 (suppl):177-81, 2000.
- 75.Miller, P.R., Johnson, J.C. 3rd, Karchmer, T., Hoth, J.J. ve ark., National nosocomial infection surveillance system: from benchmark to bedside in trauma patients. *J Trauma*, 60:98-103, 2006.

- 76.Koneman, E.W., Allen, S.D., Jande, W.M., Schreckenberger, D.C., Winn, W.C., Color atlas and textbook of Diagnostic Microbiology, 5th ed, Lippincott, NY, s:69-120, 1997.
- 77.Jourdain, B., Novara, A., Joly-Goulliou, M.L. ve ark., Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 152:241-6, 1995.
- 78.Marquette, C.H., Copin, M.C., Wallet, F., Nevriere, R. ve ark., Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: Prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Crit Care Med*, 151:1878-88, 1995.
- 79.Vincent, J.L., Ventilator-associated pneumonia, *J Hosp Infect*, 57:272-80, 2004.
- 80.Chastre, J., Fagon, J.Y., Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 165:867-903, 2002.
- 81.Michaud, S., Suzuki, S., Harbarth, S., Effect of design-related bias in studies of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 166:1320-5, 2002.
- 82.Pedro, S.G., Are quantitative cultures useful in the diagnosis of hospital acquired pneumonia? *Chest*, 119:385-90, 2001.
- 83.Dorca, J., Mannesa, F., Esteban, L., ve ark., Efficacy, safety and therapeutic prelevance of transthoracic aspiration with ultra thin needle in non-ventilated nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 151:1491-6, 1995.
- 84.Torres, A., Jimenez, P., Puigndela Bellacasa, J. ve ark., Diagnostic value of nonfluoroscopic percutaneous lung needle aspiration in patients with pneumonia. *Chest*, 98:840-4, 1990.
- 85.Bregeon, F., Papazian, L., Thomas, P., Carret, V., Garbe, L., Saux, P., Dran-court, M., Auffray, J.P., Diagnostic accuracy of protected catheter sampling in ventilator-associated bacterial pneumonia. *Eur Respir J*, 16:969-975, 2000.

- 86.Yahyaoğlu, M., Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanısında Endotrakeal Aspirat Kantitatif Kültürü İle Mini-Bal Kantitatif Kültürü Arasındaki Uyum, Tıpta Uzmanlık Tezi, S.B. İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, 2006.
- 87.Cunha, B.A., Nosocomial pneumonia: diagnostic and therapeutic considerations. Med Clin North Am, 85:79-114, 2001.
- 88.Luna, C.M., Blanzaco, D., Niederman, M.S., Matarucco, W. ve ark., Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. Crit Care Med, 31: 969-70, 2003.
- 89.Skrupky, L.P., Micek, S.T., Kollef, M.H., Optimizing therapy for MRSA pneumonia. Semin Respir Crit Care Med, 28:615-23, 2007.
- 90.Seligman, R., Meisner, M., Lisboa, T.C., Hertz, F.T., Filippin, T.B. ve ark., Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. Crit Care, 10:R125, 2006.
- 91.American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. Am J Respir Crit Care Med, 153:1711-1725, 1996.
- 92.Rahal, J.J., Urban, C., Horn, D., Freeman, K., Segal-Maurer, S., Maurer, J., Mariano, N., Marks, S., Burns, J.M., Dominick, D. ve ark., Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA, 280:1233-1237, 1998.
- 93.Kollef, M.H., Sharpless, L., Vlasnik, J., Pasque, C., Murphy, D., Fraser, V.J., The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. Chest, 112:666-675, 1997.

94. Steven, H., David, E., Richard, H., Steven, C., Kenneth, R., Neil, B., David, F., The diagnosis of ventilator-associated pneumonia. A Comparison of histologic microbiologic and clinical criteria. *Chest*, 112:445-457, 1997.
95. Khilnani, G.C., Arafath, T.K., Hadda, V., Kapil, A., Sood, S., Sharma, S.K., Comparison of bronchoscopic and non-bronchoscopic techniques for diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med*, Jan;15(1):16-23, 2011.
96. Bacakoğlu, F., Uysal, F.E., Başoğlu, Ö.K. ve ark., Ventilatör ilişkili pnömonide non-bronkoskopik Mini-BAL'ın tanısal değeri. *Solunum*, Vol:9 Sayı:3 Sayfa:139-46, 2007.
97. Salata, R.A., Lederman, M.M., Shlaes, D.M., Jacobs, M.R., Eckstein, E., Tweardy, D., Toossi, Z., Chmielewski, R., Marino, J., King, C.H. ve ark., Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. *Am Rev Respir Dis*, 135:426-462, 1987.
98. Craven, D.E., Kunches, L.M., Kilinsky, V., Lichtenberg, D.A., Make, B.J., McCabe, W.R., Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*, 133:792-796, 1986.
99. Baker, A.M., Meredith, J.W., Haponik, E.F., Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*, 153:343-349, 1996.
100. Fagon, J.Y., Chastre, J., Vuagnat, A., Trouillet, J.L., Giberl, C., Nosocomial pneumonia and mortality among patients in Intensive Care Units *JAMA*, 275:866-869, 1996.
101. Timsit, J.F., Chevret, S., Valcke, J., Missel, B., Renaud, B., Goldstein, F.W., Vaury, P., Carlet, J., Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med*, 154:116-123, 1996.

102. Cook, D.J., Walter, S.D., Cook, R.J., Griffith, L.E., Guyatt, G.H., Leasa, D., Jae-schke, R.Z., Brun-Buisson, C., Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*, 129:433-440, 1998.
103. Tejada Artigas, A., Bello Dronda, S., Chacon Valles, E., Munoz Marco, J., Villuendas Uson, M.C., Figueras, P., Suarez, F.J., Hernandez, A., Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med*, 29:304-309, 2001.
104. Dikmen, Y., Aygün, G., Öztürk, R., Yoğun bakım ünitesinde ventilatorle ilişkili pnömonilerin değerlendirilmesi. *KLİMİK Derg*, 17(2):117-119, 2004.
105. Apostolopoulou, E., Bakakos, P., Katostaras, T., Grego-rakos, L., Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in 4 multidisciplinary intensive care units in Athens, Greece. *Respir Care*, 48:681-8, 2003.
106. Stefanov, C., Uchikov, A., Rosen, D., A comparison of the efficiency of treatment with imipenem/cilastatin, ceftazidime and piperacillin/tazobactam in patients with ventilator-associated pneumonia. *Turkish Respira*, 6: 67, 2005.
107. Woske, H.J., 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. *Critical Care*, 5: 167, 2001.
108. Şardan, Y.C., Hastane kökenli pnömonilerde laboratuvar yöntemlerinin akılcı kullanımı. *ANKEM Derg*, 19: 28-32, 2005.
109. Pugin, J., Auckenthaler, R., Mili, N., Janssens, J.P., Lew, P.D., Suter, P.M., Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*, 143:1121-1129, 1991.

110. Sirvent, J.M., Vidaur, L., Gonzalez, S., Castro, P., Batlle, J., Castro, A., Bonet, A., Microscopic examination of intracellular organisms in protected bronchoalveolar mini-lavage fluid for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 123: 518, 2003.
111. Fujitani, S., Yu, V.L., 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*, 21: 17, 2006.
112. Demirdağ, K., Cihangiroğlu, M., Yüce, P., Özden, M., Kalkan, A., Mekanik ventilasyon desteği alan hastaların trakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *KLİMİK Derg*, 16: 68, 2003.
113. Eldere, J.J.V., Microbiology and the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Rev Med Microbiol*, 15: 119, 2004.
114. Rajasekhar, T., Anuradha, K., Suhasini, T., Lakshmi, V., The role of quantitative cultures of non-bronchoscopic samples in ventilator associated pneumonia. *Indian J Med Microbiol*, 24: 107, 2006.
115. Pham, L.H., Brun-Buisson, C., Legrand, P., Rauss, A., Verra, F., Brochard, L., Lemaire, F., Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Comparison of a plugged telescoping catheter with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis*, 143:1055-1061, 1991.
116. Fangio, P., Rouquette Vincenti, Rousseau, J.M., Soullie, B., Brinquin, L., Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a prospective comparison of the telescoping plugged catheter with the endotracheal aspirate. *Ann Fr Anesth Reanim*, 21:184-192, 2002.
117. Elatrous, S., Boukef, R., Ouane Besbes, L., Marghli, S., Nour, S., Abroug, F., Nouman, S., Diagnosis of ventilator-associated

pneumonia: agreement between quantitative cultures of endotracheal aspiration and plugged telescoping catheter. *Intensive Care Med*, 30:853-858, 2004.

118. Torres, A., Martos, A., de la Bellacasa, J.P., Ferrer, M., El-Ebiary, M., Gonzales, J., Gene, A., Rodriguez-Rosin, R., Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush, and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*, 147: 952-957, 1993.
119. Bayraktar, B., Karabulut, N.A., Bulut, E., Şahin, N., Yoğun bakım ünitesi hastalarında mini-BAL kültürü ile izole edilen ventilatörle ilişkili pnömoni etkenleri ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 37 (1): 15-18, 2007.
120. Uzel, S., Özsüt, H., Eraksoy, H., Dilmener, M., Çalangu, S., Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klimik Derg*, 9: 6-9, 1996.
121. Akalın, H., Özakin, C., Kahveci, F. ve ark., Hastane kökenli pnömoniler. *Flora*, 4: 253-257, 1999.
122. Timsit, J.F., Misset, B., Renaud, B., Goldstein, F.W., Carlet, J., Effect of previous antimicrobial therapy on the accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using mechanical ventilation. *Chest*, 108:1036-1040, 1995.
123. Heyland, D.K., Cook, D.J., Marshall, J. ve ark., The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. *Canadian Clinical Trials Group*, *Chest*, 115:1076-84, 1999.

124. Ruiz, M., Torres, A., Ewig, S. ve ark., Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome, *Am J Resp Crit Care Med*, 162:119-25, 2000.
125. Kollef, M.H., Bock, K.R., Richards, R.D., Hearn, M.L., The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Int Med*, 122: 743-748, 1995.
126. Erden, V., Başaranoğlu, G., Delatioğlu, H., Beycan, İ., Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısında bronkofiberoskopik korunmuş fırça ve nonbronkoskopik korunmuş bronkoalveoler lavaj. *Yoğun Bakım Dergisi*, 4: 126-30, 2004.
127. Tasbakan, M.S., Gurgun, A., Basoğlu, O.K. ve ark., Comparison of Bronchoalveolar Lavage and Mini-Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Respiration*, 81:229-235, 2011.

EKLER

EK-1 : MEKANİK VENTİLASYONA BAĞLI HASTA TAKİP FORMU

MEKANİK VENTİLASYONA BAĞLI HASTA TAKİP FORMU

Hastanın Adı Soyadı....:

Yaşı.....:

Cinsiyeti.....:

Tanısı.....:

Yatış Tarihi.....:

Ek Hastalıkları.....:

MV'ye bağlandığı tarih:

CIPS skoru.....:

ETA Kültür Sonucu....:

Üreyen Mikroorganizma(lar)	1. 2. 3.
Antibiyogram Sonucu	

Mini-BAL Kültür Sonucu:

Üreyen Mikroorganizma(lar)	1. 2. 3.
Antibiyogram Sonucu	