

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİMDALİ



**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA
VENTİLATOR İLİŞKİLİ PNÖMONİ
ETKENLERİNİ İZOLE ETMEDE MİNİBAL
TEKNİĞİNİN ENDOTRAKEAL ASPİRAT VE
BRONKOSKOPİK ÖRNEKLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pelin AĞIRGÖL

Danışman : Doç. Dr. Perihan ERGİN ÖZCAN

İstanbul 2015

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince yetişmemde emeği geçen hocalarım, başta Anabilimdalı Başkanı *Sn. Prof. Dr. Lütfü TELCİ* olmak üzere, Algoloji Anabilim Dalı Başkanı *Sn. Prof. Dr. Gül KÖKNEL TALU*, *Sn. Prof. Dr. Kamil PEMBEÇİ*, *Sn. Prof. Dr. Kamil Mehmet TUĞRUL*, *Sn. Prof. Dr. Figen ESEN*, *Sn. Prof. Dr. Emre ÇAMCI*, *Sn. Prof. Dr. Nahit ÇAKAR*, *Sn. Prof. Dr. Mert ŞENTÜRK*, *Sn. Prof. Dr. Emine Nur TOZAN*, *Sn. Prof. Dr. İbrahim Özkan AKINCI*, *Sn. Prof. Dr. Tülay ÖZKAN SEYHAN*, *Sn. Doç. Dr. Zerrin SUNGUR ÜLKE*, *Sn. Doç. Dr. Evren ŞENTÜRK*, *Sn. Doç. Dr. Mukadder ORHAN SUNGUR*, *Sn. Doç. Dr. Ahmet Kemalettin KOLTKA*, *Sn. Yar. Doç. Dr. Süleyman KÜÇÜKAY*, *Sn. Yar. Doç. Dr. Ayşen YAVRU*, *Sn. Uzm. Dr. Meltem Savran Karadeniz*, *Sn. Uzm. Dr. Mehmet İlke BÜGET'e*, tezimin her aşamasında sabır, ilgi, destek ve anlayışını esirgemeyen tez danışmanım *Sn. Doç. Dr. Perihan ERGİN ÖZCAN* 'a, emeğini ve sevgisini hiç eksik etmeyen *Ailem'e* eğitimim süresince birlikte çalıştığım bana emek veren tüm uzmanlarım ile tüm asistan hekim, teknisyen ve personel arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Dr. Pelin AĞIRGÖL

İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	i
II. İÇİNDEKİLER.....	ii
III. KISALTMALAR DİZİNİ.....	iii
IV. ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
V. TABLOLAR DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Nozokomiyal Pnömoni.....	3
2.2. Ventilatör İlişkili Pnömoni	4
2.3. Ventilatör İlişkili Pnömoni Mortalite ve Morbiditesi	4
2.4. Etiyolojik Ajanlar	5
2.5. Patogenez	6
2.6. Ventilatör İlişkili Pnömoni Risk Faktörleri.....	8
2.7. Ventilatörle İlişkili Pnömonide Klinik Bulgular.....	10
2.8. Tanıda Kullanılan Klinik Örneklem Yöntemleri.....	11
3. GEREÇ YÖNTEM	14
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA.....	22
6. ÖZET	27
7. SUMMARY	28
8. KAYNAKLAR.....	29
9. EKLER.....	41

KISALTMALAR DİZİNİ

VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

NNIS: Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyonlar Sürveyans Sistemi

CDC: Hastalık ve Kontrol Merkezi

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

MRSA: Metisilin Dirençli *Staf. aureus*

MSSA: Metisilin Duyarlı *Staf. aureus*

GNB: Gram Negatif Bakteriler

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

ETT: Endotrakeal Tüp

CRP: C-Reaktif Protein

CPIS: Klinik Akciğer Enfeksiyon Skoru

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	VİP’te patogeneze ve risk faktörleri.....	7
Şekil 2:	Mini BAL kateteri.....	14

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	Önceki pulmoner enfeksiyon geçirme öyküsü.....	18
Tablo 2:	Antibiyotik kullanma öyküsü olan hastaların çoklu antibiyotik kullanımı dağılımları.....	19
Tablo 3:	MiniBAL yöntemi ile alınan örneklerde üremenin değerlendirilmesi...	19
Tablo 4:	Endotrakeal aspirasyon yöntemi ile alınan örneklerde üremenin değerlendirilmesi.....	20
Tablo 5:	Bronkoskopi ile alınan örneklerde üremenin değerlendirilmesi.....	21
Tablo 6:	Hastaların MiniBAL ve Bronkoskopi üreme sonuçlarının tutarlılıklarının değerlendirilmesi.....	22

GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane ile ilişkili enfeksiyonlar arasında üriner sistem enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada olan nozokomiyal pnömoni, yatış sırasında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen, yatıştan 48 saat sonrasında veya hastaneden taburcu olduktan sonraki ilk 48 saat içinde gelişen pnömoniler için kullanılan bir tanımlamadır (1). Bunun yanısıra ventilatör ilişkili pnömoni (VİP); entübasyon sırasında pnömonisi olmayan invazif mekanik ventilasyon desteği altındaki bireylerde, entübasyondan en erken 48 saat sonra gelişen nozokomiyal pnömonidir (1-3). Klinik teşhisin zor olmasından dolayı, nozokomiyal pnömoninin gerçek insidansı hala tam olarak ortaya konamamıştır.

Ventilatör ilişkili pnömoni, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) nozokomiyal pnömonilerin en sık nedeni olarak bildirilmektedir. VİP gelişme riski mekanik ventilasyon uygulamasına bağlı olarak 6-20 kat daha fazla artmaktadır (1,4-6). VİP'e 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.

Ventilatör ilişkili pnömoni etkeni olarak sık görülen patojenler, hastanın kendi üst solunum yollarında (*Staphylococcus spp.*, *Streptokoklar*, *Haemophilus influenzae*, oral anaeroblar) bulunan ve hastane çevresinde var olan genellikle aerobik Gram negatif basillerin oluşturduğu mikroorganizmalardır (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*) (7).

Ventilatör ilişkili pnömoninin, YBÜ'de görülme sıklığının % 9-27 ve mortalite oranının % 25-50 arasında olduğu saptanmıştır. Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyonlar Sürveyans Sistemi (NNIS) verilerine göre 1000 ventilatör gününde ortalama 2,4-14,7 vaka geliştiği rapor edilmiştir (1,4,6). Bunun yanısıra yapılan farklı çalışmalarda, tanıma bağlı olarak VİP insidansında % 7 - % 70 arasında değişen farklı değerler rapor edilmiştir(8).

Genel olarak yoğun bakım hastalarında yeni gelişen ateş, lökosit düzeyinde yükseklik, radyolojik görüntüleme yeni pulmoner infiltrasyon ve pozitif trakeal kültür nozokomiyal pnömoni olarak kabul edilmektedir.

Mekanik ventilatör bağımlı hastalarda pnömoni tanısı zordur, ve hala "altın standart" tanı yöntemi yoktur. Bunun yanı sıra VİP tanımlaması genellikle Hastalık ve Kontrol Merkezi (CDC)'nin klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik kriterlerin kombinasyonuna dayanmaktadır. Ancak bu kriterler de düşük duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir (8).

Mekanik ventilatöre bağımlı, yoğun bakım hastalarında fiberoptik bronkoskopi tekniği ile yapılan örnekleme nozokomiyal pnömoni teşhisinde referans teknik olarak bilinmektedir. Ancak bu teknik invazif olup akut solunum yetmezliği olan hastalarda hipoksemi, tansiyon pnömotoraks ve bronşiyal hemorajiye yol açtığını bildiren literatürler bulunmaktadır. Ayrıca yatak başında kolaylıkla tekrar edilebilen bir yöntem değildir ve akciğer enfeksiyonuyla bronşiyal kontaminasyonun ayırımında kantitatif bakteriyolojik analiz gerektirmektedir(9).

Biz bu çalışmada, YBÜ'de yatan 30 hastada, nozokomiyal pnömoni tanısında yeni bir yöntem olan mini-BAL yöntemi ile klasik yöntemler olan endotrakeal aspirasyon ve bronkoalveolar lavaj (BAL) yöntemini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nozokomiyal Pnömoni

Hastane ile ilişkili enfeksiyonlar, tüm dünyada ve ülkemizde önemli mortalite ve morbidite nedeni olmakla birlikte, hastanede yatış süresini ve maliyetini arttırması açısından da oldukça önemlidir (10, 11).

Genel olarak bakıldığında hastanede yatan hastaların %5-10'unda hastane enfeksiyonları meydana gelmektedir (12). Günümüzde tıp dünyasında ortaya çıkan önemli gelişmeler ve ilerlemelere rağmen hâlâ hastane enfeksiyonlarının riski büyüktür ve istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir.

Nozokomiyal pnömoni, yatış sırasında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen, yatıştan 48 saat sonrasında veya hastaneden taburcu olduktan sonraki ilk 48 saat içinde gelişen pnömoniler için kullanılan bir tanımlamadır. Hastane ile ilişkili enfeksiyonlar arasında üriner sistem enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (1).

Enfeksiyon hastalıkları içinde hastane enfeksiyonları önemli bir konuma sahiptir. Sosyo-ekonomik koşulların iyi olduğu gelişmiş toplumlarda enfeksiyon hastalıklarının üst sıralarında yer almaktadır. Bunun yanı sıra gelişmekte olan ülkelerde hastane enfeksiyonlarının mortalite ve maliyet üzerindeki etkileri çok daha dikkat çekicidir. İnsanların yaşamlarını uzatacak komorbid hastalıklara yönelik girişimler ve bunların süreleri uzadıkça, enfeksiyon daha fazla sorun olmaya devam edecektir (12-14).

Yapılan çeşitli çalışmalarda YBÜ'de yatan hastalarda, hastanenin diğer bölümlerinde yatan hastalara göre nozokomiyal enfeksiyon riskinin beş-on kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (15-18). Anestezi YBÜ'de enfeksiyon oranının yüksek bulunmasının başlıca nedenleri arasında, hastaların altta yatan hastalıklarına bağlı olarak uzun süreli yoğun bakımda kalmaları, hasta başına düşen personel yetersizliği nedeniyle enfeksiyon kontrol önlemlerinin yeterince uygulanamaması, tanı ve tedavi amacıyla invazif girişimlerin sık uygulanıyor olması ve YBÜ'nün fiziki yetersizlikleri sayılabilmektedir (16, 19).

2.2. Ventilatör İlişkili Pnömoni

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), entübasyon sırasında pnömonisi olmayan invazif mekanik ventilasyon desteği altındaki bireylerde, entübasyondan en erken 48 saat sonra gelişen nozokomiyal pnömonidir (1-3). VİP, YBÜ’de entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda bunların komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalar hem daha ağır hasta olmaları hem de bazı savunma mekanizmalarının işlememesi nedeniyle komplikasyonlara daha açıktırlar(20). Mekanik ventilasyonun ilk dört günü içinde gelişen pnömoniler “erken başlangıçlı VİP”, beş ve sonrasındaki günlerde gelişen pnömoniler “geç başlangıçlı VİP” olarak tanımlanmıştır. Erken başlangıçlı VİP’te hastalığın seyir ve prognozunun daha iyi olduğu bilinmektedir (21,22).

Ventilatör ilişkili pnömoni; YBÜ ile ilişkili en sık hastalık olmasının yanı sıra sıklık açısından ağır derecede hasta olanlara hastanenin verdiği bakımın kalitesini de gösteren ölçümlerden biridir (23). Son dönemde yapılan çalışmalarda, 1000 ventilatör günü için VİP insidansının %13-51 arasında olduğu tahmin edilmektedir (24). Ülkemizde yapılmış çok merkezli çalışmalarda ise 1000 ventilatör gününde 16,4- 26,5 olarak bildirilmektedir (25,26,27).

Cerrahi YBÜ’de genel olarak dahili YBÜ’ye göre VİP daha sık gözlenmektedir (28). Cerrahi dışı YBÜ’de mekanik ventilasyon uygulanmayan olgularda sıklık 1000 hasta günü için 0.9 iken mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda 20.6 olarak tespit edilmiştir (20).

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan hastalarda VİP yaygın olarak karşımıza çıkmakla birlikte bu hastalarda VİP gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur(29, 30). Otopsi çalışmalarında ARDS nedeniyle ölen hastaların akciğer patolojisinde pnömoni ile uyum %73 olarak saptanmıştır (31, 32).

2.3. Ventilatör İlişkili Pnömoni Mortalite ve Morbiditesi

Ventilatör ilişkili pnömoni; nozokomiyal enfeksiyonlar içinde mortaliteye direkt olarak etki eden önemli bir enfeksiyondur(33). VİP’in, mortalite oranları literatürdeki çalışmalarda % 25 - 50 ve % 24-71 arasında olduğu belirtilmektedir (1,4,6,20,34).

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişme riski mekanik ventilasyon uygulamasına bağlı olarak 6-20 kat daha fazla artmaktadır (1,4-6). Kardiyak cerrahi, immün yetmezlik, transplantasyon uygulanması, akut akciğer hasarı, travma, kardiyak arrest sonrası tıbbi bakım uygulanan hastalarda ölüm oranları artmaktadır (35-37).

Mortalite oranları özellikle etken olan bakteri tipine göre büyük değişiklikler göstermektedir. *Pseudomonas aureginosa* ve *Acinetobacter spp.* türlerinin etken olduğu VIP’de bu oran %65-87 iken diğer organizmaların etken olduğu VIP’te %31-55 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte Metisilin resisten *S. aureus* (MRSA) suşlarında mortalite oranları Metisilin sensitif *S. aureus* (MSSA) suşlarına göre yüksek saptanmıştır (25).

Mekanik ventilasyon durumu, ileri yaş, altta yatan hastalığın ciddiyeti, uygunsuz antibiyotik kullanımı, hastalığın şiddeti, hastanede kalma süresinin uzaması mortalite oranlarını arttırmaktadır (38). Bu nedenle uygun profilaksilerin yapılması, erken teşhis ve tedavinin sağlanması mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda çok önemlidir.

Hastanede yatış süresi VIP nedeniyle uzamaktadır. VIP gelişimi nedeniyle hastaların 10-32 gün daha fazla YBÜ’de kaldıkları ve VIP’li hastaların daha uzun süre mekanik ventilatöre bağlı kaldığı tespit edilmiştir (25,31,39,40).

2.4. Etiyolojik Ajanlar

Nozokomiyal pnömoni ve VIP’e neden olan etiyolojik ajanlar geniş bakteriyel spektruma sahiptir. Antibiyotiklere dirençli veya çoklu ilaç direncine sahip patojenlerin neden olduğu nozokomiyal pnömoni vakaları son yirmi yılda dramatik şekilde artmıştır (41). Pnömoniye sebep olan mikroorganizmalar hastanın kendi florasından, çevresel kaynaklardan, diğer hastalardan, ziyaretçilerden, hastane çalışanlarından orijin alabilir.

Ventilatör ilişkili pnömoni etkenlerinin tanımlanmasına yönelik yapılan son çalışmalara göre, Gram negatif bakteriler (GNB) %80 ile ilk sırayı almaktadır. Bununla birlikte GNB içinde çoğunlukla *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* türleri izole edilmiştir. %15 oranında izole edilen *S. aureus*’un % 42’si MRSA olarak tanımlanmıştır. Ayrıca %27 oranında polimikrobiyal flora gözlenmiştir (28).

Son yıllarda özellikle MRSA ve GNB gibi çoğul ilaçlara dirençli patojenler etken olarak karşımıza çıkmaktadır (42). Etkenlerin çoğunluğunu bakteriler oluşturmakla birlikte % 2,7 oranında fungal etkenler izole edilmiştir. Legionella türleri, virüsler, anaerob bakteriler ve *Pneumocystis carinii* gibi etkenler de nadir olarak görülmektedir (43). Anaerob bakteriler aspirasyon pnömonilerinde, nekrotizan pnömonilerde, akciğer absesinde ve plevropulmoner enfeksiyonlarda daha sık izole edilirler. Virüsler, özellikle immun sistemi bozulmuş insan immun yetmezlik virüsü (HIV) pozitif hastalarda, hematolojik kanserlerde ve immünsupresif tedavi alanlarda tespit edilir (44).

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişim süresi de patojenlerin farklılığı için önemli bir etkendir. Erken başlangıçlı VİP de *H. influenza*, *S. pneumonia*, *S. aureus*; geç başlangıçlı VİP de ise *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* ve *Klebsiella* türleri, MRSA gibi hastane patojenleri etken olarak karşımıza çıkmaktadır (34).

2.5. Patogenez

Alt solunum yolu enfeksiyonu gelişebilmesi için, alt solunum yollarına yeterli miktarda virülan 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 (34). VİP gelişimine neden olan birden fazla mekanizma söz konusudur (Şekil 1).

Mikroorganizma üç yolla alt solunum yoluna ulaşmaktadır (45);

1. Üst solunum sistemi ve gastrointestinal sistem salgılarının aspirasyonu
2. Ventilator devresi içinden inhalasyon ve aspirasyon sırasında inokülasyon
3. Hematojen yol

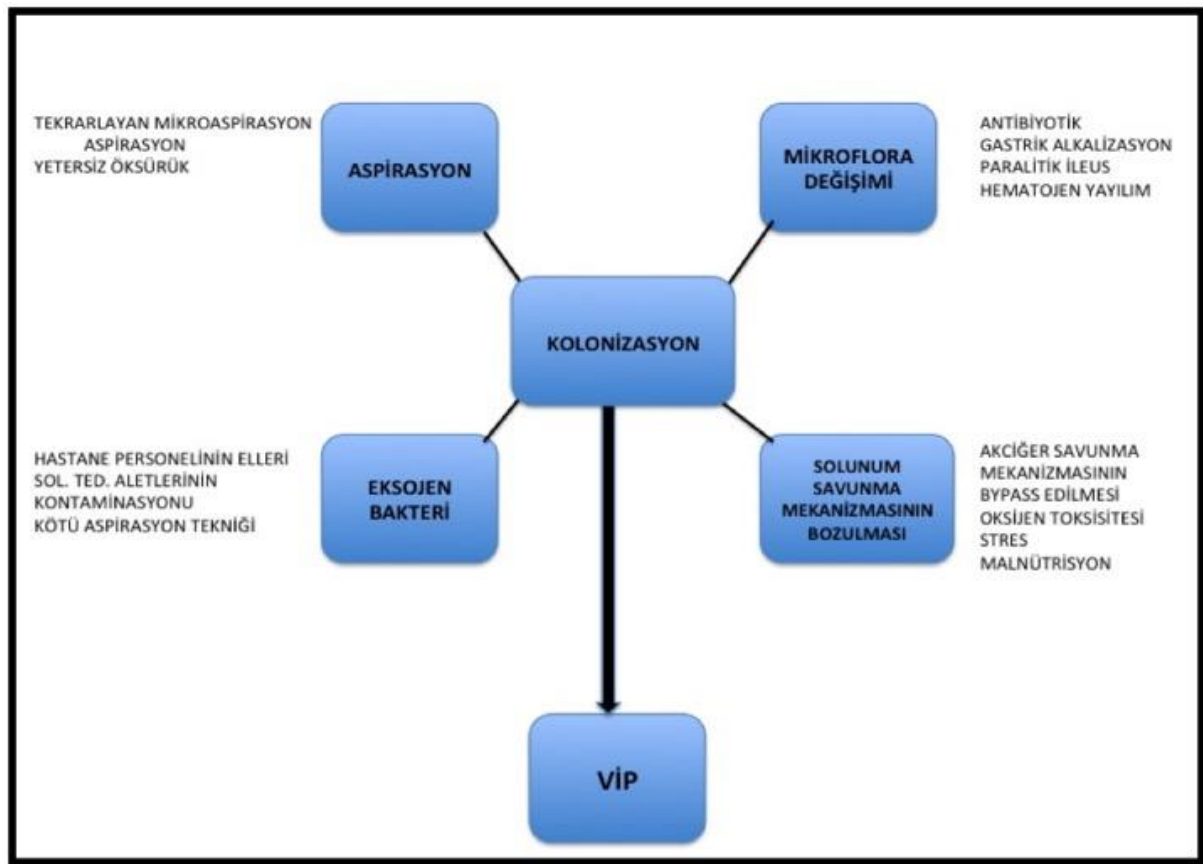
Hasta bakımı veren kişilerin elleriyle ve hasta bakımında kullanılan aletlerin kontaminasyonu sonucu patojenlerin hastaya taşınması, VİP'te temel bulaşma yolunu oluşturur.

VİP patofizyolojisi, solunum ve sindirim sisteminin kolonizasyonu ve üst/alt solunum

sistemi sekresyonlarının mikroaspirasyonu sonucu iki temel süreçten oluşur (46). Akciğerlerin kolonizasyonu, orofarenks, nazal yol, dental plaklar, gastrointestinal yol, ventilatör bağlantıları ve hastadan hastaya geçiş gibi birçok farklı kaynaktan mikroorganizmaların yayılımı ile oluşur. Bu kaynaklardan herhangi birinde kolonize olmuş bakterinin inhalasyonu, VİP'e neden olabilir(1, 4, 46-48).

Mide bakteriler için önemli bir rezervuar görevi üstlendiği için gastrik içeriğin aspirasyonu, VİP gelişmesinde önemli bir neden olmasına rağmen, orofarengeal yol kadar etkin olduğuna inanılmamaktadır. Mekanik ventilasyona bağlı hastaların çoğunluğunda nazogastrik tüp vardır ve nazogastrik tüp, gastroözofageal sfinkteri engelleyerek gastroözofageal reflüye neden olur ve bu yolla bakterilerin orofarenkse yerleşerek kolonize olmasına yol açabilir (4,49-51).

Şekil 1: VİP'te patogenezi ve risk faktörleri (46)



Solunum destek tedavisinde kullanılan ventilatör devreleri, nemlendiriciler ve aspirasyon amaçlı kullanılan aspirasyon sondaları, gerek çevreden gerekse işlemi yapan personelin elleri aracılığı ile kontamine olabilir. Ventilatör devreleri içinde biriken su,

özellikle bakteri gelişimi için çok uygun bir ortamdır.

Hasta ve devrenin pozisyonu iyi ayarlanmalı ve ventilatör devreleri içinde birikmiş olan suyun aspire edilmesi kesinlikle önlenmelidir. Nemlendirici çıkış ısısı ile gazın giriş ısısı arasında 2°C'lik fark olması devre içindeki yoğunlaşmayı azaltacaktır (52).

Yoğun bakımda izlenen ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, nozokomiyal pnömonide olduğu gibi çevre florasının etkisiyle ve kullanılan antibiyotiklere bağlı olarak endojen flora, daha patojen ve antibiyotik dirençli mikroorganizmaların üremesine zemin hazırlar (30,53).

Ventilatör destek tedavisi gören, entübe edilen ve trakeotomi açılan hastalarda akciğer savunma mekanizmaları tahrip olur. Hastanın akciğerlerine giren hava, üst solunum yollarının temizleyici özelliğinden yararlanmaz, öksürük refleksi bozulur ve etkili bir öksürük oluşturulamaz. Akciğerde biriken sekresyonun temizlenmesi tek başına aspirasyona bağımlı hale gelir. Sedatif ve kas gevşetici amaçla verilen ilaçlar solunum yollarında sekresyon artışına, devamlı aynı pozisyonda yatma ise sekresyon birikimine neden olur (54,55).

Üst solunum yolunda ve gastrointestinal sistemde kolonize olan potansiyel patojen mikroorganizmalar, aspirasyon yoluyla alt solunum sistemine girer. Entübe olan hastaların tamamına yakınında ise aspirasyon gelişmektedir. Bunun yanı sıra enteral besleme, hem mide pH ve hacmini artırmakta hem de bakteri kolonizasyonu ve aspirasyon riskinin artışına yol açmaktadır. Ayrıca bilinci bozuk hastalar ile ventilatör destek tedavisi alan ve nazogastrik yolla beslenen hastalarda aspirasyon riski artmaktadır (1,45,53,56,57).

2.6. Ventilatör İlişkili Pnömoni Risk Faktörleri

Hastanın mekanik ventilasyon desteğinde kalma süresi VİP gelişmesinde en önemli risk faktörüdür. Mekanik ventilasyonda kalma süresinin uzadıkça, VİP sıklığı doğru orantılı olarak artmaktadır. 48 saatten uzun süre entübe kalan hastaların çoğunluğu VİP gelişmesi için riskli olmasına rağmen bazı hastalar daha fazla riske sahiptir. VİP gelişimindeki risk faktörleri üçe ayrılabilir. Bunlar;

1. Bireye ait risk faktörleri
2. Kullanılan aletlere ait risk faktörleri
3. Personele ait risk faktörleri (45).

2.6.1. Bireye ait risk faktörleri:

Bireye ait risk faktörleri arasında immünsüpresyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akut solunum yetmezliği sendromu gibi hastalıklar bulunmaktadır. Malnütrisiyonu olan ve bağışıklığı baskılayan tedavi uygulanan hastalar, VİP yönünden daha fazla risk taşımaktadır. Torasik veya üst gastrointestinal sistem operasyonu yapılan ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda aspirasyon riskinin artmasına ve solunum yolu temizleme mekanizmalarının bozulmasına bağlı olarak VİP sıklığında artış olmaktadır. Çok sayıda santral ya da periferik venöz yolu olan hastalarda bakteriyemi riskinde artma ve hemotojen yolla VİP gelişme sıklığında artış görülebilmektedir. H₂ reseptör antagonisti ve antiasit verilen yoğun bakım hastalarında mide pH'sının yükselmesi, üst gastrointestinal sistemde bakteri kolonizasyonunu artırarak VİP gelişme sıklığında artışa neden olabilmektedir (1,45,49,56).

Bunların yanı sıra hastanın pozisyonu, bilinç seviyesi, kullanılan ilaçlar, uygunsuz antibiyotik kullanımı, ağız temizliğinin etkin yapılmaması, entübe edilme sayısı da risk açısından önemlidir (50). Travma, ilaçlar ve patofizyolojik süreçler gibi neden ne olursa olsun hastanın bilinç düzeyindeki azalma, öksürük ve öğürme refleksinin baskılanmasına neden olarak aspirasyonu ve VİP gelişme riskini artırmaktadır (50). Tekrarlayan entübasyonlar ve sık aspirasyon yapmak, hastada VİP gelişme riskini 6 kat daha fazla artırmaktadır (41).

2.6.2. Kullanılan aletlere ait risk faktörleri:

Ventilatör bağlantıları, endotrakeal tüp (ETT), orogastrik ya da nazogastrik tüpler risk faktörleri içerisinde yer almaktadır. Endotrakeal tüpün yerleştirilmesi, kolonize olmuş bakterinin alt solunum yollarına doğrudan geçişine neden olur. Oral ve üst solunum yollarındaki sekresyonlar ETT'nin üst kısmında birikir ve tüpün etrafını sararak bir biyofilm oluşturur. Entübasyondan sonra bu biyofilm çok miktarda bakteri içermeye başlar ve bu bakteriler tüp etrafından sızıntı ile akciğerlere girerler (46,48,53). ETT, üst solunum yolları ile trakea arasında anormal bir açıklık sağlayarak bakterilerin doğrudan aşağıya inmesine uygun yol oluşturur. Ayrıca ETT varlığı, havanın nemlendirilmesi ve filtre edilmesi gibi işlemlerin yapıldığı üst solunum yollarının savunma mekanizmasını da ortadan kaldırmış olur. Bunun yanı sıra, öksürük refleksi ETT varlığı nedeniyle azalır ya da tamamıyla ortadan kalkar (53).

Endotrakeal tüp balonunun üst kısmında biriken sekresyonlar balon basıncının azalması sonucu, üstte biriken mikroorganizmaların mikroaspirasyonu ile trakeaya inmesine

neden olur. ETT'nin mukozal tahribat yapması nedeniyle mukosiliyer aktivite bozulur, bakterilerin trakeaya yerleşmesine olanak sağlayarak mukus sekresyonunun artmasına yol açar. Bu şekilde konakçının savunma mekanizmasının bozulması, bakterilerin kolay kolonizasyonuna ve bu kolonize bakterilerinde mikroaspirasyonuna neden olur (1).

Nazogastrik tüp, gastroözofageal sfinkterin etkisini ortadan kaldırarak reflüye neden olur ve VİP gelişme riskini artırır(58). Aspirasyon ve VİP riskini azaltmak için nazogastrik tüpün pilor çıkışına yerleştirilmesi gerektiği kesin olarak kanıtlanamamıştır. Bu konuda yeterli araştırma olmadığı için aspirasyonu önlemede küçük lümenli nazogastrik tüp kullanımının etkinliği belirsizdir (60).

Mekanik ventilatör bağlantılarının erken değiştirilmesi, ventilatöre bağlı hastanın transferi, VİP sıklığında artışa neden olmaktadır. Endotrakeal entübasyon, trakeostomi gibi işlemler tek başına mekanik ventilasyon uygulansın veya uygulanmasın hastane kaynaklı pnömoni sıklığını artırmaktadır. Tekrarlayan endotrakeal entübasyon, hastanın kendini ekstübe etmesi de VİP sıklığında artışa neden olmaktadır (1, 59).

2.6.3. Personele ait risk faktörleri:

Hastalar arasında çapraz kontaminasyona neden olduğu için VİP'de personele ait risk faktörleri arasında en önemlisi, uygun olmayan el yıkamadır. Entübe olan ve ventilatöre bağlı olan hastalar, aspirasyon ve ventilatör bağlantılarının manüplasyonu gibi birçok uygulamaya maruz kalırlar. Eğer sağlık personeli uygun el hijyeni sağlamazlarsa, bu uygulamalar hastalar arasındaki çapraz kontaminasyonu artırabilir. Kontamine hastalar arasında eldiven değiştirmeme, el hijyeni yetersizliği VİP görülme sıklığını artırmaktadır (61).

2.7. Ventilatörle İlişkili Pnömonide Klinik Bulgular

Önceden akciğer patolojisi olmayan hastalarda ateş yükselmesi, fizik muayenede rallerin, bronşiyal solunum sesinin ortaya çıkması ve belli bir bölgede solunum seslerinde azalma olması, hastanın solunum destek gereksiniminde artış yaşanması, hastanın VİP açısından değerlendirilmesini gerektirir. VİP gelişen hastalarda lökositoz ve sola kayma beklenen bulgudur. Önceden akciğer patolojisi olmayan mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda VİP gelişimi ile C-Reaktif Protein (CRP) değerinin yükselmesi beklenir. Önceden akciğer enfeksiyonu olan hastalarda VİP gelişmesi ile birlikte akciğer grafisinde önceki infiltrasyonlara ek olarak yeni infiltrasyonlar ortaya çıkabilir. Ventilasyon gereksiniminde

artma olması VİP tanısını desteklemektedir. VİP gelişmesi durumunda kan gazlarında hipoksemi ortaya çıkar veya hipoksemi varsa VİP gelişime riski artar. VİP olan hastalarda bakteriyemi sıklığı %2-6'dır. VİP olan bireylerde kan kültüründe etken mikroorganizma üreyebilir. Trakeal aspiratın mikroskopik incelemesinde; bol lökosit ve lökosit içinde bakteri görülmesi, VİP tanısında kullanılmaktadır. BAL veya korumalı fırçalama ile alınan örnekler, gerçek patojenleri kolonize olmuş mikroorganizmalardan ayırmada kullanılan daha güvenilir örnek alma yöntemleridir (1, 49,56, 62).

2.8. Tanıda Kullanılan Klinik Örneklem Yöntemleri

1. Trakeal aspirat: Doğrudan aspirasyon kateteri ile trakeal sekresyonun alınmasıdır.
2. Korumalı fırça örneklem (PSB)
 - a. Nonbronkoskopik: Endoskopi olmadan örneklemidir.
 - b. Bronkoskopik: Endoskopik örneklemidir
3. Bronkoalveoler lavaj (BAL): Endoskopik örneklemidir.
4. Kör korumalı non-bronkoskopik BAL: İç içe geçmiş iki aspirasyon kateteri ile non-bronkoskopik BAL alınmasıdır. (Ör: Distal örneklem, mini-BAL)
5. Akciğer doku kültürü: Açık akciğer biyopsisi veya hastanın kaybedilmesi durumunda beklenmeden alınmış postmortem transtorasik veya transbronşial akciğer dokusu kültürüdür (63).

2.8.1. Trakeal Aspirat

Entübe olan hastalarda pnömoni şüphesi olduğu zaman trakeal aspirasyon ile kolaylıkla alt solunum yolları sekresyonları alınabilir. Entübe hastalarda trakeal kolonizasyon sık görüldüğü için VİP tanısında trakeal aspirasyonun yeri değişkenlik göstermektedir. Kantitatif trakeal aspirat kültüründe 10^5 cfu/mL bakteri üremesi eşik değerin özgülüğü ve duyarlılığı sırasıyla yaklaşık %72 ve %70'tir. Bunun yanında 10^6 cfu/mL eşik değeri kullanılması durumunda % 82 duyarlılık ve %83 özgülüğe ulaşır. Buna rağmen günümüzde çocuklarda en iyi eşik değer tam olarak belirlenememiştir (64)

2.8.2. Korunmuş Fırça Örneklemesi (PSB)

Bronkoscopi sırasında alt solunum yollarından toplanan örneklerin kontaminasyonunu engellemek için geliştirilen korunmuş fırça örneklemesi tekniği 4 farklı tekniğin birleşmesiyle oluşmaktadır.

Bunlar;

- 1) Fiberoptik bronkoskop,
- 2) Çift lümenli, ucunda tıpa olan fırça,
- 3) Alınan sekresyonların hacmini ayarlayan fırça,
- 4) Kantitatif kültürlerin alınmasıdır.

Korunmuş fırça örnekleme tekniği ile elde edilen kantitatif kültürlerde enfeksiyonu gösteren eşik değeri 10^3 cfu/mL olarak tespit edilmiştir. Kantitatif korunmuş fırça örnekleme kültürü; %36-100 arasında duyarlılığa, %50-57 arasında özgüllüğe, %43-74 arasında pozitif prediktif değere, %43-100 arasında negatif prediktif değere sahip bulunmuştur (64).

2.8.3. Bronkoalveoler Lavaj

Bronkoalveoler lavaj yöntemi ile yaklaşık bir milyon alveole ulaşarak, PSB yöntemine göre daha büyük bir alandan örnek alınmış olur. Ancak bu alanlardan sekresyonların aspirasyonu bronkoskopun içinden geçerken kontaminasyon riski taşır. Bu risk nedeniyle BAL sıvısının Gram boyama preparatının incelenmesinde mikroorganizma görülmesi kesin olarak pnömoni tanısını koydurmaz. Gram incelemesi sonucunda bakteri saptanması %78 duyarlılıkta 10^3 cfu/ml üreme olacağının göstergesidir. Precates'in yaptığı bir çalışmada Gram incelemesinde bakteri içeren polimorfonükleer lökosit oranı %5'in üzerinde ise %90 duyarlılıkta ve %89-100 özgüllük ile pnömoni tanısının konulabileceğini göstermiştir (65).

Antibiyotik kullanılmış olsa dahi gram boyama güvenilir bir yöntemdir. BAL sıvısının modifiye Giemsa boyaması ile değerlendirilmesi epitel hücrelerini daha iyi değerlendirmek, bakteri içeren lökositleri tespit etmek ve bazı etken mikroorganizmaları (*protozoonlar*, *histoplasma*, *toxoplasma*, *candida*...) tespit etmek için daha kullanışlı bir yöntemdir (39, 66).

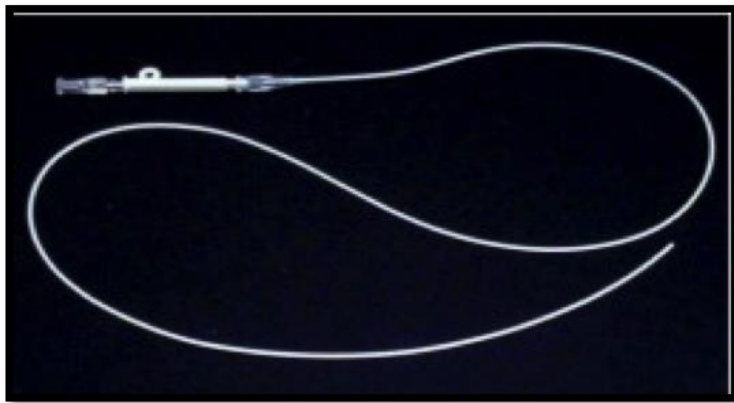
Chastre yaptığı bir çalışmada, BAL preparatında üst solunum yolu skuamöz epitel ve bronşiyal epitelyum hücrelerinin oranı %1 üzerinde olduğu durumlarda kontaminasyon olduğu ve alınan örneğin incelemeye değer bir materyal olmadığını göstermiştir (67). Kontaminasyon olasılığı nedeniyle BAL sıvısının incelenmesinde kantitatif yöntemler kullanılmalıdır. Normalde enfekte akciğer dokusunun 1 ml'sinde 10^6 - 10^8 cfu/mL bakteri bulunur. BAL işlemi esnasında alınan sıvı dilüe bir sıvı olduğundan kültürlerde 10^4 cfu/mL ve üzeri üremeler tanı için anlamlı kabul edilir (66, 68, 69).

VİP şüphesi olan 23 vakalık bir vaka kontrol çalışmasında kantitatif BAL sıvısının incelenmesinin duyarlılığı %44-93 ortalama 73 ± 18 , özgüllüğü %45-100 ortalama 82 ± 19 olarak saptanmıştır (70). Hastanın altta yatan hastalıklarına, hastanın önceden antibiyotik kullanması ve seçilen yöntemlere göre farklı sonuçlar bildirilmektedir (71).

2.8.4. Mini BAL

Mini-BAL, uygulama kolaylığı minimum girişim gerektirmesi, bronkoskopik yöntemlere göre maliyetinin düşük olması ve tekrarlanabilme kolaylığından dolayı tercih edilen bir yöntemdir (67,72) Mini-BAL yönteminde bronkoskop olmaksızın, entübasyon tüpünün içinden körlemesine BAL örneği almak için tasarlanmış özel kateterler kullanılır (73).

VİP mikrobiyolojik tanısında en önemli sorun, kolonize olan bakterilerin infeksiyon etkenlerinden ayrılmasının güçlüğüdür. Kantitatif kültür yöntemleri, bu ayrımın yapılmasında etkili bulunmuştur (74-77). Amerikan Toraks Cemiyeti, VİP'in mikrobiyolojik tanısı için bronkoskopik, non-bronkoskopik veya endotrakeal aspirasyon yöntemleriyle toplanan örneklerin kantitatif kültürünü önermektedir (77). Mini-BAL kantitatif kültürü için 10^4 cfu/mL üremeyi sınır değer kabul eden çalışmalar; yöntemin duyarlılık ve özgüllüğünü sırasıyla %36-83; %80-92 olarak bildirmiştir. Eşik değeri 10^3 cfu/mL olarak kabul eden çalışmalarda ise yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla % 50-80; %66-86 olarak belirlenmiştir (75,76,78).



Şekil 2: mini BAL kateteri

GEREÇ YÖNTEM

3.1. Çalışma tasarımı

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi etik kurulundan 16/08/2013 tarihinde 14 sayılı toplantı ile 1136 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamızda Şubat 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji AD Yoğun Bakım Ünitesinde VIP şüphesi olan 30 hastaya nozokomial pnömoni tanısında yeni bir yöntem olan mini alveolar lavaj yöntemi uygulanarak, klasik yöntemler olan endotrakeal aspirasyon ve BAL ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

3.2. Çalışma merkezi

Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji AD Yoğun Bakım Ünitesinde yapılmıştır.

3.3. Olgular

Çalışmaya Şubat 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji AD Yoğun Bakım Ünitesinde VIP şüphesi olan 30 hasta alınmıştır.

3.3.1. Çalışmaya alınma kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

- a) Hastalar 48 saatten daha uzun süre yoğun bakımda kalmış olmalı ve 24 saatten daha uzun süre endotrakeal yerleştirilmiş tüpü olmalıdır.
- b) Bu hastalardan akciğer grafisinde yeni gelişen veya uzun süredir devam eden pulmoner infiltrasyonu olan ve aşağıdaki kriterlerden en az iki tanesini karşılaması gerekmektedir:
 - a. Ateş ($>38^{\circ}\text{C}$) veya hipotermi ($<36.5^{\circ}\text{C}$)
 - b. Lökositoz ($>10.10^3/\text{L}$) veya lökopeni ($<4.10^3/\text{L}$)
 - c. Pürülan trakeal sekresyon

3.3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- a) Ciddi hipoksemik hastalar ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120$),
- b) Hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalar,
- c) Ciddi koagülasyon bozukluğu olan hastalar,
- d) Yoğun bakıma girişte akciğer enfeksiyonu olan hastalar.

3.4. Verilerin toplanması

Çalışmaya alınan olgulara ait verilere, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi elektronik veri tabanından ve hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Bu verilerin toplanması aşamasında her hastaya birer adet Hasta İzlem Formu (EK-1) oluşturulmuştur. Örneklerin alındığı sırada Klinik Akciğer Enfeksiyon Skoru (CPİS) araştırmacı tarafından not edilerek hesaplanmıştır. Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD'de alınan örneklerle kültür ve antibiogram yapılmıştır. Mini-BAL, trakeal aspirasyon ve bronkoskopi üreme ve antibiyogram sonuçları hasta izlem formuna eklenmiştir.

3.4.1. Toplanan veriler

Çalışmaya alınan olgularla ilgili kaydedilen veriler aşağıda yer almaktadır:

- 1) Demografik özellikler (yaş, cinsiyet)
- 2) Entübasyon/trakeotomi tarihi
- 3) Mekanik ventilasyon süresi
- 4) Önceki pulmoner enfeksiyonlar
- 5) Örneklemeden önceki antibiyoterapi
- 6) Örnekleme tarihi
- 7) Giriş SAPS III skoru
- 8) APACHE II skoru
- 9) Klinik Akciğer Enfeksiyon Skoru (CPIS)
- 10) Hem minibal hem de bronkoskopi antibiyogram sonuçları
- 11) Trakeal kültür sonucu

3.4.2. Klinik Akciğer Enfeksiyon Skoru (CPIS); Noninvazif, hızlı ve erken tanıyı sağlayan, gereksiz antibiyotik kullanımını engelleyen, tedaviye yanıtız olguları belirleyebilen, geçerli, güvenilir ve tekrar edilebilir bir klinik belirteç olarak geliştirilmiştir. Bu skorlamada vücut ısısı, lökosit sayısı, trakeal sekresyonların hacmi ve karakteri, arteriyel oksijenizasyon, akciğer grafisi, trakeal aspirat Gram boyama ve kültür sonuçlarına göre 0-2 arasında değişen bir puanlama sistemi ile değerlendirme yapılır. Ancak nonspefisik olması CPIS'in tek başına kullanımını engellemektedir (62).

3.8. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 15, Inc, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ve parantez içinde en düşük ile en yüksek değer olarak verildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzdeler ile ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası farkı değerlendirmek için kategorik verilerde Pearson Ki- Kare ve Fisher'in kesin testi kullanıldı. Sayısal veriler için ise normal dağılıma uyan verilerde Student t testi ve Anova testi, Normal dağılım koşullarının sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak bütün testler için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın %40'ı (12 kişi) kadın, %60'ı (18 kişi) erkektir. Hastaların yaş ortalaması $54,23 \pm 21,37$ yaş olup en küçük hasta yaşı 20 en büyük hasta yaşı ise 87'dir. Ortalama mekanik ventilasyonda kalma süreleri ise $9,7 \pm 22,8$ gün olarak hesaplanmıştır. Hastaların ortalama SAPS III skoru $36,06 \pm 8,46$, APACHE II skoru $21,36 \pm 4,90$ ve CPIS skoru ise $5,90 \pm 1,91$ olarak hesaplanmıştır.

Hastaların daha önce pulmoner enfeksiyon geçirme durumları değerlendirildiğinde ise; hastaların %33,3'ünün (10 kişi) pulmoner enfeksiyon geçirdiği saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Önceki pulmoner enfeksiyon geçirme öyküsü

	Sayı	Yüzde
Yok	20	66,7
Var	10	33,3
Total	30	100,0

Hastaların üreme için örnek almadan önceki dönemde antibiyotik kullanımları sorgulandığında hastaların %93,3'ünün (28 kişi) antibiyotik kullanma öyküsü olduğu görülmüştür. Antibiyotik kullanan hastaların çoklu antibiyotik kullanma durumları değerlendirildiğinde ise; hastaların 35,7'sinin (10 kişi) tekli, %32,1'inin (9 kişi) ikili, %21,4'ünün (6 kişi) ise üçlü antibiyotik tedavisi aldığı tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Antibiyotik kullanma öyküsü olan hastaların çoklu antibiyotik kullanımı dağılımları

	Sayı	Yüzde
Tekli	10	35,7
İkili	9	32,1
Üçlü	6	21,4
Dörtlü	2	7,2
Beşli	1	3,6
Total	28	100,0

Hastaların miniBAL yöntemi ile alınan örneklerinde üreme değerlendirildiğinde hastaların %23,3'ünde (7 kişi) üreme olmadığı saptanmıştır. Üreme olan hastalardaki mikroorganizmaların dağılımı Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: MiniBAL yöntemi ile alınan örneklerde üremenin değerlendirilmesi.

	Sayı	Yüzde
PSEUDOMONAS	10	33,3
ACINETOBACTER	4	13,3
CANDIDA	2	6,7
E.COLI	1	3,3
KLEBSIELLA	2	6,7
MRSA	2	6,7
CORYNEBACTERIUM	1	3,3
STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA	1	3,3
ÜREME YOK	7	23,3
Total	30	100,0

Hastaların endotrakeal aspirat ile alınan örneklerinde üreme değerlendirildiğinde hastaların %40'ında (12 kişi) üreme olmadığı saptanmıştır. Üreme olan hastalardaki mikroorganizmaların dağılımı Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4: Endotrakeal aspirasyon yöntemi ile alınan örneklerde üremenin değerlendirilmesi.

	Sayı	Yüzde
ACINETOBACTER	6	20,0
PSEUDOMONAS	5	16,6
CORYNEBACTERIUM	2	6,6
E.COLI	1	3,3
KLEBSIELLA	1	3,3
MRSA	1	3,3
CANDIDA	1	3,3
STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA	1	3,3
ÜREME YOK	12	40,0
Total	30	100,0

Hastaların bronkoskopi ile alınan örneklerinde üreme değerlendirildiğinde hastaların %13,3'ünde (4 kişi) üreme olmadığı saptanmıştır. Üreme olan hastalardaki mikroorganizmaların dağılımı Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Bronkoskopi ile alınan örneklerde üremenin değerlendirilmesi.

	Sayı	Yüzde
PSEUDOMONAS	13	43,3
ACINETOBACTER	4	13,3
KLEBSIELLA	2	6,7
CANDIDA	1	3,3
CORYNEBACTERIUM	1	3,3
E.COLI	1	3,3
KLEBSIELLA PNEUMONIA	1	3,3
MRKNS	1	3,3
MRSA	1	3,3
STENOTROPHOMONAS	1	3,3
MALTOPHILIA		
ÜREME YOK	4	13,3
Total	30	100,0

Tablo 6: Hastaların MiniBAL ve Bronkoskopi üreme sonuçlarının tutarlılıklarının değerlendirilmesi.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1	+																													
2		+																												
3			+																											
4				+																										
5					+																									
6						+																								
7							+																							
8																														
9									+																					
10										+																				
11											+																			
12												+																		
13													+																	
14														+																
15																														
16																														
17																	+													
18																		+												
19																			+											
20																				+										
21																					+									
22																						+								
23																							+							
24																								+						
25																									+					
26																										+				
27																											+			
28																												+		
29																													+	
30																														+

Hastaların miniBAL yöntemi ile alınan örneklerdeki üreme durumu bronkoskopi ile karşılaştırıldığında; 26 hasta sonucunun tutarlı olduğu saptanmıştır. MiniBal yönteminin bronkoskopi'ye göre tutarlılığı %86,7 olarak tespit edilmiştir (Tablo 6).

Ayrıca hastaların miniBAL yöntemi ile alınan örneklerdeki üreme durumu trakeal aspirat ile karşılaştırıldığında; 19 hasta sonucunun tutarlı olduğu saptanmıştır. MiniBAL yönteminin trakeal aspirata göre tutarlılığı %63,3 olarak tespit edilmiştir.

Endotrakeal aspirasyon ile bronkoskopi ile alınan örnekler karşılaştırıldığında; 18 hastada sonuçların tutarlı olduğu saptanmış olup 3 yöntemin birbiri ile tutarlılığı % 60 olarak hesaplanmıştır.

TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda miniBAL tekniğinin bronkoskopi ile elde edilen sonuçlara göre duyarlılığını incelediğimiz bu çalışmada, miniBAL tekniğinin %86,7 oranında bronkoskopik BAL sonuçları ile uyumlu olduğu gösterilmiştir.

Ventilatöre bağlı hastalarda, dezenfeksiyon ve donanım ile ilgili bilgi ve teknik yaklaşımların ciddi derecede ilerlemesine karşın hala %8-28 arasında VİP görülmektedir (79-84). YBÜ’de VİP sıklığı ünitenin tipine ve enfeksiyon kontrol önlemlerine göre 7,3–66.6/1000 ventilatör günü arasında değişirlik göstermektedir (85-89). VİP sıklığını belirleyen en önemli faktörün destek tedavisinin süresi olduğu ve bu sürenin uzamasıyla doğru orantılı olarak sıklıkta da artış görüldüğü saptanmıştır (64).

Son dönemde yapılan araştırmalarda, YBÜ’ye kabul edilen hastalar arasında en sık görülen enfeksiyöz komplikasyonun VİP olduğu gösterilmiştir (90,91). Bu durum ayrıca yüksek mortalite ve morbidite, hastanede uzun süreli yatışlar ve hastaneye yatış maliyetinin artması ile sonuçlanmaktadır. Çalışma popülasyonuna göre VİP mortalitesi %20-75 arasında değişmektedir (8). Bunun yanı sıra hastaların VİP tanısını erken dönemde almaları ve tedavi için uygun antimikrobiyal ajan kullanmaları klinik başarıyı arttırmıştır (92,93).

Bronkoskopinin bulunmadığı merkezlerde VİP tanısının konmasında kullanılan en yaygın yöntem ETA kantitatif kültürü olmakla beraber, bu yöntemin en önemli dezavantajı üst solunum yolları florasına bağlı kontaminasyondur. Salata ve arkadaşlarının çalışmasında ETA kantitatif kültürünün özgüllüğü %29-59 arasında bulunmuştur (94). Marquette ve arkadaşlarının çalışmasında pnömoni tanısında, akciğer dokusunun histolojik incelenmesi altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, ETA, PSB, BAL yöntemleri ile alınan örneklerin kantitatif kültürü birbirleri ile kıyaslamış ve yöntemler arasında benzer duyarlılık ve özgüllük saptanmıştır (95).

Mini-BAL kantitatif kültürü VİP tanısı için incelenmiş, üst solunum yolu florasına bağlı kontaminasyonun az olması, girişimsel olmaması, yüksek özgüllüğe sahip olması sebebiyle, özellikle Fransa’da bronkoskopik yöntemler yerine kullanılmaya başlanmıştır (96).

VİP tanısında mini-BAL kantitatif kültürünün duyarlılığı ve özgüllüğü %60-100 aralığındadır (96-98).

Mortalite açısından VİP'in erken zamanda tanısının konması, etken olan bakterinin doğru tanımlanması ve uygun tedavinin erken başlanması önemlidir. Christian ve arkadaşlarının çalışmasında mini-BAL'ın direkt gram preparatının incelenmesi ve kantitatif kültürünün yapılması %80 hastada 2-24 saat içinde doğru tanı ve uygun tedavinin verilmesini sağlamıştır. Aynı çalışmada antibiyotik almayacak hastaların yaklaşık üçte ikisi belirlenmiş ve gereksiz antibiyotik kullanımı önlenmiştir (99).

Yapılan çalışmalarda, mini-BAL ve bronkoskopik fırça yöntemleriyle elde edilen örnek sonuçları arasında güçlü bir uyumun (%77-88) varlığına dikkat çekilmektedir (35, 100,101). Buna karşın, Khilnani ve arkadaşları distal hava yolu örneği elde etmek için kullanılan yöntemler içinde, doğru örneği elde etmede en başarısız yöntemin ETA olduğunu ifade etmişlerdir (100). Bacakoğlu ve arkadaşları ETA ile mini-BAL arasındaki uyumu %67 olarak bildirmişler, Artuk ve arkadaşları ise da ETA ile mini-BAL arasındaki uyum %50 olarak düşük oranda tespit ettiklerini rapor etmişlerdir (102,103). Bizim çalışmamızda ETA ile mini-BAL arasındaki uyum diğer çalışmalarla benzer şekilde %60 olarak bulunmuştur.

Arturk ve arkadaşlarının VİP tanısı almış 30 hastayı incelediği çalışmada ETA kültürlerinde kontaminasyon %27 (n=8) olarak saptanırken, mini-BAL kültürlerinde ise kontaminasyon görülmemiştir. ETA kültürlerinin %20'sinde (6/30), mini-BAL kültürlerinin ise %7'sinde (2/30) üreme olmadığı tespit edilmiştir (103). Buna karşın bizim çalışmamızdaki örneklerden bronkoskopide %13,3 (4 kişi), trakeal aspiratta %40 (12 kişi), miniBAL yönteminde ise %23,3 (7 kişi) oranında üreme olmamıştır. Buna ek olarak bronkoskopide 10, trakeal aspiratta ve miniBAL yönteminde ise 8'er patojen izole edilmiştir.

Mini-BAL'ın en büyük dezavantajı uygun akciğer bölgesinden örneklemenin sağlanamamasıdır. Özellikle alt lob posterior pnömonilerin tanısında mini-BAL faydalı değildir. Nonbronkoskopik yöntemlerin avantajları arasında; daha az invazif olması, daha az deneyimli personele gereksinim göstermesi, daha az oksijenizasyona etki ediyor olması, işlem esnasında ventilasyonun devam etmesi, daha az intrakraniyal basınç artışına ve aritmiye neden olması, daha az kontaminasyon riski olması ve daha ucuz olması sayılabilir (100, 103,

104). Mini-BAL körlemesine yapılan bir yöntem olmasına karşın, bronkoskopik fırça ile elde edilen sonuçlarla kıyaslandığında oldukça uyumlu bir yöntemdir.

Erken başlangıçlı VİP’de (<5 gün), Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* en yaygın patojenlerdir. Geç başlangıçlı VİP’de ise (≥ 5 gün) Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas maltophilia* daha sık görülmektedir (8). Bizim çalışmamızda ise miniBAL, bronkoskopi ve ETA yöntemlerinde *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* en sık saptanan iki etken olarak saptanmıştır.

APACHE II skoru ile hastaların yoğun bakıma yatıştaki ilk 24 saatteki en kötü fizyolojik verileri kullanılarak hastalığın şiddeti hesaplanmaktadır. Bu sistem yoğun bakıma kabulde, planlamada, kaliteyi değerlendirmede, hastaların durumunu ve hastalığın şiddetini objektif olarak değerlendirmede ve üniteler arası karşılaştırmada kullanılan skarlama sistemidir (105,106). Apostolopoulou ve arkadaşlarının 56 VİP tanılı ve 119 VİP tanısı olmayan iki hasta grubunu karşılaştırdığı bir çalışmada, VİP tanısı olan hastaların APACHE II skorları daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca yapılan ileri analizlerde APACHE II skorunun ≥ 18 olması VİP gelişmesi için risk faktörü olarak saptanmıştır (107). Buna ek olarak İbrahim ve arkadaşlarının VİP oluşumunu belirlemek, VİP risk faktörlerini tanımlamak için yaptığı bir çalışmada YBÜ’ne kabul edilen tüm hastalar 22 ay izlenmiştir. VİP gelişmeyen hastalarda ortalama APACHE II skoru 16,4 iken, VİP gelişenlerde 22.0 olarak bulunmuş ve 20’nin üzerindeki APACHE II skorunun hastalığın şiddetini gösterdiğini ileri sürülmüşlerdir (108). Gürsel ve arkadaşlarının VİP’li hastalarda tedavi başarısızlığı için değiştirilebilir risk faktörleri ve belirleyicileri araştırmayı amaçladığı çalışmada ise APACHE II skoru > 16 olanlarda tedavi başarısızlığının yüksek olduğu tespit edilmiştir (105). Yaptığımız çalışmada hastaların ortalama APACHE II skorları 21,6 olarak bulunmuştur ve literatürdeki VİP vakalarının değerleri ile uyumlu olduğu görülmüştür. Vakaların APACHE II değerlerinin yüksek olması daha ağır hastaların takip edildiğini ve elde edilen dirençli patojenlerinde bununla uyumlu olduğunu göstermektedir.

İleri yaş, nozokomiyal pnömoni riskini 2-3 kat artıran önemli risk faktörlerinden biridir. Bunun yanında mekanik ventilatöre bağlı her gün VİP gelişimi için %1-3 oranında risk artışı taşımaktadır (107). Gedik ve arkadaşlarının çalışmasında, VİP gelişen hastaların yaş ortalaması 56 yıl, ortalama mekanik ventilasyon süresi 20 gün olarak saptanmıştır (109).

Khilnani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yaş ortalaması 55.6 ± 16.17 yıl, ortalama mekanik ventilasyon süresi 34.88 ± 32 gün; Bacakoğlu ve arkadaşlarının (18) yaptığı diğer bir çalışmada ise yaş ortalaması 63.9 ± 19 yıl, ortalama mekanik ventilasyon süresi 7.4 ± 6.3 gün olarak bildirilmiştir (100,102). Artuk ve arkadaşlarının çalışmasında ise VİP hastalarının yaş ortalaması 68.23 ± 16.19 yıl, ortalama mekanik ventilasyon süresi ise 29.57 ± 15.78 gün olarak rapor edilmiştir (103). Ayrıca çok değişkenli lojistik regresyon analizi değerlendirilme sonucunda, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda hasta yaşı ($p < 0.001$) ve mekanik ventilasyon uygulama süresi ($p < 0.001$), VİP gelişimi açısından birer risk faktörü olarak saptadıklarını ve yaş ile mekanik ventilasyon süresi arasında anlamlı bir korelasyon bulduklarını bildirmişlerdir (103). Bu çalışmada ise hastaların yaş ortalaması 54.23 ± 21.37 yaş olarak saptanmış olup ortalama mekanik ventilasyon süresi ise 9.7 ± 22.8 gündür. Olguların ortalama değerleri genel olarak literatür ile uyumlu bulunmuştur.

VİP tanısında kullanılan CPIS hesaplamasının en büyük dezavantajı, değişkenlerin subjektif yoruma açık olması ve bunun sonucunda skorlamanın yanlış hesaplanmasıdır (104). CPIS'in 6'nın üzerinde bulunması pnömoni olasılığını güçlendirmektedir. Yapılan bir çalışmada VİP tanısı koymada; $CPIS \geq 6$ olarak hesaplanmasının duyarlılığı %93, özgüllüğü %100 bulunmuştur (104). Ancak bazı araştırmacılar CPIS'in, tedavinin değerlendirilmesi ve yönlendirilmesi aşamasında kullanılması gerektiğini belirtmektedirler (72). Khilnani ve arkadaşları, VİP tanısı alan hastaların ortalama CPIS skorunu 6.76 ± 1.67 puan; Bacakoğlu ve arkadaşları ise 7.2 ± 2.1 puan olarak bildirmişlerdir (100,102). Artuk ve arkadaşları ise VİP hastalarda CPIS skoru ortalaması 6.8 ± 1.15 puan olarak hesaplamışlardır (103). Bizim çalışmamızda ise CPIS skoru 5.90 ± 1.91 puan olarak hesaplanmıştır. Tek başına pnömoni tanısı için yeterli olmamakla birlikte ve gerçek pnömoni tanısında tespit edilmiş güvenilir bir eşik değer bulunmamasına rağmen arada kalınan vakalarda diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmesi tanı doğruluğunu artırmaktadır. Bu sonuçlar doğrultusunda mekanik ventilatörde olan hastalarda VİP tanısında CPIS skoru kullanımının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan bir çalışmada $CPIS \geq 6$ olan hastaların mini-BAL, bronkoskopik BAL, bronkoskopik fırça kültür sonuçlarıyla CPIS değerleri karşılaştırılmış; CPIS ile mini-BAL arasındaki korelasyon %80, bronkoskopik fırça ile arasındaki korelasyon %86, bronkoskopik BAL ile arasındaki korelasyon ise %76 olarak tespit edilmiştir (100). Klinik olarak VİP düşünülen hastaların tanısının mikrobiyolojik kültürlerle desteklenmesi önemlidir.

Sonuç olarak, YBÜ’de VİP şüphesi olan hastalarda nozokomial pnömoni tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılmasında miniBAL’ın erken dönemde elde edilen güvenilir sonuçları ve bronkoskopiye göre tutarlılığının yüksek olması dikkat çekmektedir.

ÖZET

Amaç: Yoğun Bakım Ünitesin (YBÜ)'de nozokomiyal pnömoni tanısıyla izlenen hastalarda mini-BAL yöntemi ile klasik yöntemler olan endotrakeal aspirasyon ve bronkoalveolar lavaj yönteminin karşılaştırılması.

Gereç Yöntem: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji AD Yoğun Bakım Ünitesinde Şubat 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında VIP şüphesiyle takip edilen 30 hastada gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan olgulara ait verilere, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi elektronik veri tabanından ve hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Bu verilerin toplanması aşamasında her hastaya birer adet Hasta İzlem Formu oluşturulmuştur. Örneklerin alındığı sırada Klinik Akciğer Enfeksiyon Skoru (CPIS) araştırmacı tarafından not edilerek hesaplanmıştır. Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD'de alınan örneklerle kültür ve antibiyogram yapılmıştır. Mini-BAL, trakeal aspirasyon ve bronkoskopi üreme ve antibiyogram sonuçları hasta izlem formuna eklenmiştir.

Bulgular: Hastaların %40'ı (12 kişi) kadın, %60'ı (18 kişi) erkektir ve yaş ortalaması $54,23 \pm 21,37$ 'dir. Ortalama mekanik ventilasyonda kalma süreleri ise $9,7 \pm 22,8$ gün olarak hesaplanmıştır. Hastaların ortalama SAPS III skoru $36,06 \pm 8,46$, APACHE II skoru $21,36 \pm 4,90$ ve CIPS skoru ise $5,90 \pm 1,91$ olarak hesaplanmıştır. MiniBAL yönteminin bronkoskopi'ye göre tutarlılığı %86,7, trakeal aspirata göre tutarlılığı %63,3 olarak tespit edilmiştir. Endotrakeal aspirasyon ile bronkoskopi yönteminin birbiri ile tutarlılığı % 60 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: YBÜ'de VIP şüphesi olan hastaların tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılmasında, miniBAL erken dönemde elde edilen ve güvenilir sonuçlar verdiği tespit edilmiştir.

SUMMARY

Aim: We aimed to compare nosocomial pneumonia patients in Intensive Care Unit (ICU) the diagnosis of mini-BAL method with conventional methods endotracheal aspiration and bronchoalveolar lavage the methods.

Material and Methods: This study was performed with 30 patients whom suspected VAP followed between February 2014-January 2015 in Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Anaesthesiology and Reanimation Intensive Care Unit. The data of the patients has been reached Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicines' electronic databases and the patient files. Follow the steps to collect these data for each patient, patient forms were used. Clinical Pulmonary Infection Score when samples are taken (CPIS) is calculated by the researcher notes. Samples received from Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department, was carried out culture and antibiogram. Results for Mini-BAL, tracheal aspiration, bronchoscopy results and antibiogram were added to forms.

Results: Forty percent of patients were (12 person) women, 60% were male and mean age was $54,23 \pm 21,37$. Average length of mechanical ventilation was $9,7 \pm 22,8$ days. Mean SAPS III score was $36,06 \pm 8,46$, APACHE II score was $21,36 \pm 4,90$ and CPIS was $5,90 \pm 1,91$. Mini-BAL method was 86,7% consisted with bronchoscopy and 63,3 % consisted with ETA. Endotracheal aspiration was consisted 60,0% with bronchoscopy.

Conclusion: Mini-BAL has established that act early and reliable results patients with ICU at the comparison of the methods used in the diagnosis of suspected VAP.

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 15;171:388-416.
2. Estes Rj, Meduri GU. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med* 1995; 21: 21-7.
3. Kollef MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir Care*. 2005;50: 714-21.
4. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 ;165: 867-903.
5. Visnegarwala F, Iyer NG, Richard J. Hamill. Ventilator-associated pneumonia. *IJAA* 1998;10: 191–205
6. Morehead RS, Pinto SJ. Ventilator-Associated Pneumonia. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1926-1936 .
7. Bhattacharya S, Mondal AS. Clinical microbiology in the intensive care unit: Strategic and operational characteristics. *IJMM* 2010; 28:5-10.
8. Alp E, Voss A. Ventilator associated pneumonia and infection control. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006;5:7. Published online Apr 6, 2006.
9. Koumbourlis A. Flexible fiber-optic bronchoscopy in the intensive care. *Pulmonary and Seep Med* 2010;38:54-63.
10. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40.
11. Edmond MB, Wenzel RP. Infection control. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principle and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2572-5.

12. Yılmaz GR, Çevik MA, Şardan YÇ. Hastane İnfeksiyonlarının Sürveyansı ve Amerika Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyans Sistemi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2002; 6: 55.
13. Jarvis WR. Selected Aspects of the Socioeconomic Impact of Nosocomial Infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 552-7.
14. Starling C. Infection Control in Developing Countries. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2001;14:461-6.
15. Augustyn B. Ventilator-associated Pneumonia: Risk Factors and Prevention. *Crit Care Nurse* 2007;27:20-2.
16. Widmer AF. Infection control and prevention strategies in the ICU. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;20:7-11.
17. Tekeli E, Palabıykoğlu İ. Yoğun bakım ünitesi infeksiyonlarının dünü, bugünü, geleceği. *Flora*2003;8:171-99.
18. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 479-96.
19. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 1999; 27: 887-93.
20. Uçgun İ. Mekanik Ventilasyon Komplikasyonları. *Yoğun Bakım Dergisi* 2008;8(1):44-59 .
21. Strausbaugh L. Nosocomial respiratory infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone. pp: 3020–3027. 2000.
22. 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*. 1996;153:1711–1725.

23. Klompas M, Kulldorff M, Platt R. Risk of Misleading Ventilator-Associated Pneumonia Rates with Use of Standard Clinical and Microbiological Criteria. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 46:1443–6.
24. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: incidence and risk factors. *J Infect Dev Ctries*. 2009; 3(10):771–777.
25. Simşek S, Yurtseven N, Gerçekogalu H, Izgi F, Sohtorik U, Canik S ve ark. Ventilator-associated Pneumonias in a Cardiothoracic Surgery Centre Postoperative Intensive Care Unit. *J Hosp Infect*, 47:321-4, 2001.
26. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Moreno CA, Mehta Y, Higuera F ve ark. 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. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan ÖA, Özgültekin A, Yalçın AN, Koksall I 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.
28. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated Pneumonia: A Review. *European Journal of Internal medicine*. 2010;21:360–368.
29. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, ve ark. Nosocomial Pneumonia in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157: 1165–1172.
30. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1993;104:1230–1235.
31. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med*. 1983;99:293–298.

32. Andrews CP, Coalson JJ, Smith ID, Johanson WG. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest*. 1981; 80:254–258.
33. Yılmaz G, Çaylan R, Ulusoy H, Aydın K, Erciyes N, Köksal İ. Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Ventilatorle İlişkili Pnömonilerin Değerlendirilmesi. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2004; 4(2):131–137.
34. Saltoğlu N. Ventilator İlişkili Pnömoninin Önlenmesi ve Kontrolü. *Hastane Enfeksiyonları: Korunma ve kontrol Sempozyum dizisi*. 2008; 60:89–103.
35. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The Effect Of Late-Onset Ventilator-Associated Pneumonia In Determining Patient Mortality. *Chest*. 1995; 108:1655–1662.
36. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification Of Patients With Acute Lung Injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1818–1824.
37. Lossos IS, Breuer R, Or R, Strauss N, Elishoov H, Naparstek E, ve ark. Bacterial Pneumonia In Recipients Of Bone Marrow Transplantation. A five-year prospective study. *Transplantation*. 1995;60:672–678.
38. Bregeon F, Ciais V, Garret V, Gregoire R, Saux P, Gainnier M ve ark. Is Ventilator-Associated Pneumonia An Independent Risk Factor For Death? *Anesthesiology*. 2001;94: 554–560.
39. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial Pneumonia In Ventilated Patients: A Cohort Study Evaluating Attributable Mortality And Hospital Stay. *Am J Med*. 1993;94: 281–288.
40. Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, Jacobs MR, Eckstein E, Tweardy D, ve ark. Diagnosis Of Nosocomial Pneumonia In Intubated, Intensive Care Unit Patients. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135: 426–462.
41. Craven E, Chroneou A. Nosocomial Pneumonia. In: Mandell GJ, Dolin R, Bennett EJ. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th Edition. Churchill Livingstone, 303:3717-24, 2010.

42. Craven DE, Hjalmarson KI. Ventilator-Associated Tracheobronchitis and Pneumonia: Thinking Outside the Box. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51(S1):59–66.
43. Jones RN. Microbial Etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51(S1):81–87.
44. Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P ve ark. Cytomegalovirus. An Unexpected Cause of Ventilator-associated Pneumonia. *Anesthesiology*. 1996;84:280–287.
45. Augustyn B. Ventilator-Associated Pneumonia: Risk Factors and Prevention. *Crit Care Nurse* 2007; 27: 32-39.
46. Özlü T, Öztuna F. Etiopathogenesis And Diagnosis Of Ventilator-Associated Pneumonia. *The Archives of Lung* 2008; 9:11-23.
47. Balkan A, Ertuğrul A. Hospital-Acquired Pneumonia; Definition, Epidemiology. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 3(49):23-25.
48. Taşçı C. Ventilator-associated pneumonia. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 3(49):38-41
49. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR ve ark. Clinical And Economic Consequences Of Ventilator-Associated Pneumonia: A Systematic Review. *Crit Care Med* 2005; 33(10):2184-2193.
50. Million Lives Campaign. Getting Started Kit: Prevent Ventilator-Associated Pneumonia How-to Guide. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2008. <http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/HowtoGuidePreventVAP.aspx> Erişim tarihi: 15 Temmuz 2014.
51. Leone M, Delliaux S, Bourgoin A, Albanèse J, Garnier F, Boyadjiev I ve ark. Risk Factors For Late-Onset Ventilator- Associated Pneumonia In Trauma Patients Receiving Selective Digestive Decontamination. *Intensive Care Med* 2005; 31: 64-70.

52. Lorente L, Blot S, Rello J. Ventilator İlişkili Pnömoniye Önleyici Tedbirler. Eur Resp J. 2007; 3(1): 1193-1207.
53. Kollef MH. The Prevention Of Ventilator Associated Pneumonia. N Engl J Med 1999; 340(8): 627-634.
54. Sims KS. Hospital-acquired Pneumonia. AJN 2001; 101: 1-4.
55. Harris JR, Miller TH. Preventing Nosocomial Pneumonia: Evidence-Based Practice. Crit Care Nurse 2000; 20(1): 51- 66, quiz 67-68.
56. Ferrer R, Artigas A. Clinical review: Non-antibiotic strategies for preventing ventilator-associated pneumonia. Crit Care. 2001;6(1): 45-51.
57. Garcia B. A Review Of The Possible Role Of Oral And Dental Colonization On The Occurrence Of Health Care-Associated Pneumonia: Underappreciated Risk And A Call For Intervention. Am J Infect Control 2005; 33: 527-541.
58. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogué S, Ferrer M. Supine Body Position As A Risk Factor For Nosocomial Pneumonia In Mechanically Ventilated Patients: A Randomized Trial. Lancet 1999; 354: 1851-1858.
59. Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, González J ve ark. Re-Intubation Increases The Risk Of Nosocomial Pneumonia In Patients Needing Mechanical Ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(1): 137-1341.
60. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines For Preventing Health-Care-Associated Pneumonia, 2003. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep 2004; 53(RR-3):1-36.
61. Kollef MH. Prevention Of Hospital-Associated Pneumonia And Ventilator-Associated Pneumonia. Crit Care Med 2004; 32: 1396-1405.
62. Biberoğlu K. Ventilator İlişkili Pnömoni. Yoğun Bakım Dergisi 2001; 1(2): 98-31.-105.
63. Demir E, Kara A, İnce E, Kiper N, Kuyucu N, Karaböcüoğlu M ve ark. Türk Toraks

Derneği Çocuklarda Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. Turkish Thoracic Journal 2009;10:3-16.

64. Foglia E, Merier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. Clin Microbiol Rev 2007;20:409-25.
65. Prekates A, Nanas S, Argyropoulou A, Margariti G, Kyprianou T, Papagalos E ve ark. The Diagnostic Value Of Gram Stain Of Bronchoalveolar Lavage Samples In Patients With Suspected Ventilator- Associated Pneumonia. Scand J Infect Dis 1998;30(1):43–47.
66. Woske HJ, Röding T, Schulz I, Lode H. Ventilator-Associated Pneumonia In A Surgical Intensive Care Unit: Epidemiology, Etiology And Comparison Of Three Bronchoscopic Methods For Microbiological Specimen Sampling. Crit Care 2001;5(3):167.
67. Flanagan P, Findlay G, Magee J, Ionescu A, Barnes R, Smithies M. The Diagnosis Of Ventilator-Associated Pneumonia Using Non-Bronchoscopic, Non-Directed Lung Lavages. Intensive Care Med 2000; 26(1):20–30.
68. Erden V, Başaranoğlu G, Delatioğlu H, Beycan I. Ventilatörle ilişkili Pnömoni Tanısında Bronkofiberoskopik Korunmuş Fırça Ve Nonbronkoskopik Korunmuş Bronkoalveoler Lavaj. Yoğun Bakım Dergisi 2004;4(2):126–130.
69. Herer B, Fuhrman C, Demontrond D, Gazevic Z, Housset B, Chouaïd C. Diagnosis Of Nosocomial Pneumonia In Medical Ward: Repeatability Of The Protected Specimen Brush. Eur Respir J 2001; 18(1):157–163.
70. Dupont H, Chalhoub V, Plantefève G, de Vaumas C, Kermarrec N, Paugam-Burtz C ve ark. Variation Of Infected Cell Count In Bronchoalveolar Lavage And Timing Of Ventilator-Associated Pneumonia. Intensive Care Med 2004;30(8):1557–1563.
71. San Pedro G. Are Quantitative Cultures Useful In The Diagnosis Of Hospital-Acquired Pneumonia?. CHEST Journal 2001;119(2_suppl):385S– 390S.
72. Sirvent JM, Vidaur L, Gonzalez S, Castro P, Batlle J, Castro A ve ark. Microscopic Examination Of Intracellular Organisms In Protected Bronchoalveolar Mini-Lavage

- Fluid For The Diagnosis Of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2003; 123: 518.
73. Sevinç C. Ventilatör İlişkili Pnömoninin Non-invaziv ve İnvaziv Yöntemlerle Mikrobiyolojik Tanısı. *Yoğun Bakım Dergisi* 2007;7(3):287-291.
74. Eldere JJV: Microbiology and The Diagnosis and Treatment Of Ventilator-Associated Pneumonia. *Rev Med Microbiol* 2004; 15: 119.
75. Fujitani S, Yu VL. Diagnosis Of Ventilator-Associated Pneumonia: Focus On Nonbronchoscopic Techniques (Nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage, including mini-BAL, blinded protected specimen brush and blinded bronchial sampling) and endotracheal aspirates. *J Intensive Care Med* 2006; 21: 17.
76. Bregeon F, Papazian L, Thomas P, Carret V, Garbe L, Saux P ve ark. Diagnostic Accuracy Of Protected Catheter Sampling In Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Eur Respir J* 2000; 16: 969.
77. 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* 2006; 24: 107.
78. Campbell GD. Blinded Invasive Diagnostic Procedures In Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2000; 117: 207.
79. Parks NA, Magnotti LJ, Weinberg JA, Zarzaur BL, Schroepel TJ, Swanson JM, ve ark. Use Of Clinical Pulmonary Infection Score To Guide Therapy For Ventilator-Associated Pneumonia Risks Antibiotic Overexposure In Patients With Trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 52-8.
80. Schurink CA, Van Nieuwenhoven CA, Jacobs JA, Rozenberg-Arska M, Joore HC, Buskens E, ve ark. Clinical Pulmonary Infection Score For Ventilator Associated Pneumonia: Accuracy And Inter-Observer Variability. *Intensive Care Med* 2004; 30: 217-24.
81. Haley RW, Hooton TM, Culver DH, Stanley RC, Emorl TG, Hardison CD, ve ark. Nosocomial Infections In US Hospitals, 1975–1976: Estimated Frequency By Selected Characteristics Of Patients. *Am J Med.* 1981;70:947–959.

82. Pennington JE. Nosocomial Respiratory Infection. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennet JE, editors. Principles And Practice Of Infectious Diseases. St Louis, MO: Churchill Livingstone; pp. 2199–2205, 1990.
83. Chastre J, Fagon JY. Pneumonia In The Ventilator-Dependent Patients. In: Tobin MJ, editor. Principles And Practice Of Mechanical Ventilation. New York: McGraw- Hill; pp. 857–890, 1994.
84. Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring Hospital-Acquired Infections To Promote Patient Safety: United States, 1990–1999. MMWR. 2000; 49: 149–153.
85. Thonapiyapoom S, Narong MN, Suwalak N. Device-Associated Infections And Patterns Of Antimicrobial Resistance In A Medical Surgical Intensive Care Unit In A University Hospital In Thailand. J Med A Soc Thai 2004;87:819-24.
86. Petdachai W. Ventilator Associated Pneumonia In A Newborn Intensive Care Unit. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2004;35:724-9.
87. Rakshit P, Nagar VS, Deshpande AK. Incidence, Clinical Outcome And Risk Stratification Of Ventilator Associated Pneumonia: A Prospective Cohort Study. Indian J Crit Care Med 2005;9:211-6.
88. Kim JM, Park ES, Jeong JS, Kim KM, Kim JM, Oh HS. Multicenter Surveillance Study For Nosocomial Infections In Major Hospital In Korea. Nosocomial Infection Surveillance Committee Of The Korean Society For Nosocomial Infection Control. Am J Infect Control 2000;28:454-8.
89. Yılmaz G, Çaylan R, Ulusoy H, Aydın K, Erciyes N, Köksal İ. Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Ventilatörle İlişkili Pnömonilerin Değerlendirilmesi. Yoğun Bakım Dergisi. 2004; 4(2):131–137.
90. Kollef MH, Sharpless L, Vlasnik J, Pasque C, Murphy D, Fraser VJ: The Impact Of Nosocomial Infections On Patient Outcomes Following Cardiac Surgery. Chest 1997, 112:666-675.

91. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, ve ark. The Prevalence Of Nosocomial Infection In Intensive Care Units In Europe. *JAMA* 1995, 274:639-644.
92. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, ve ark. Incidence, Risk, And Prognosis Factors Of Nosocomial Pneumonia In Mechanically Ventilated Patients. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:523–528.
93. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate Antimicrobial Treatment Of Infections: A Risk Factor For Hospital Mortality Among Critically ill Patients. *Chest.* 1999; 115:462–474.
94. Torres A, Martos A, de la Bellacasa JP, Ferrer M, El-Ebiary M, Gonzales J, ve ark. Specificity Of Endotracheal Aspiration, Protected Specimen Brush, And Bronchoalveolar Lavage In Mechanically Ventilated Patients. *Am Rev Respir Dis* 1993 ;147: 952-957.
95. Marquette CH, Georges H, Wallet F, Roman P, Sauhier F, Neviere R, Mathieu D, Rime A, Tonnel AB. Diagnostic Efficiency Of Endotracheal Aspirate With Quantitative Bacterial Cultures in Intubated Patients With Suspected Pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:138- 144.
96. Pham LH, Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Verra F, Brochard L ve ark. Diagnosis Of Nosocomial Pneumonia In Mechanically Ventilated Patients. Comparison Of A Plugged Telescoping Catheter With The Protected Specimen Brush. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1055-1061.
97. Torres A, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, Gonzalez J, Rodriguez-Roisin R, Jimenez de Anta MT ve ark. Diagnostic Value Of Quantitative Cultures Of Bronchoalveolar Lavage And Telescoping Plugged Catheters In Mechanically Ventilated Patients With Bacterial Pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1989;40:306-310.
98. Jorda R, Parras F, Ibanez J, Reina J, Bergada J, Raurich JM. Diagnosis of Nosocomial Pneumonia in Mechanically Ventilated Patients By The Blind Protected Telescoping Catheter. *Intensive Care Med.* 1993, 19:377-382.
99. Christian BB, Muriel F, Emmanuelle L, Stephanie H, Jean-Ralph Z, Chales C,

- Bernard M. Contribution of Blinded, Protected Quantitative Specimens To The Diagnostic And Therapeutic Management of Ventilator Associated Pneumonia. 2005 Chest;128:533-544.
100. Khilnani GC, Arafath TK, Hadda V, Kapil A, Sood S, Sharma SK. Comparison Of Bronchoscopic And Non-Bronchoscopic Techniques For Diagnosis Of Ventilator Associated Pneumonia. Indian J Crit Care Med 2011; 5(1): 16-23.
 101. Tasbakan MS1, Gurgun A, Basoglu OK, Ekren PK, Pullukcu H, Bacakoglu F. Comparison Of Bronchoalveolar Lavage And Mini-Bronchoalveolar Lavage İn The Diagnosis Of Pneumonia İn İmmunocompromised Patients. Respiration 2011; 81(3): 229-35.
 102. Bacakoğlu F, Uysal FE, Başoğlu ÖK ve ark. Ventilator İlişkili Pnömonide non-bronkoskopik mini-BAL'ın Tanısal Değeri. Solunum 2007; 9(3): 139-46.
 103. Artuk C, Gül HC, Mert G, Karakaş A, Bedir O, Eyigün CP. Ventilatorle İlişkili Pnömoni Tanısında Kullanılan Endotrakeal Aspirat Kültürü ile Mini-BAL Kültürünün Karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2012; 46(3): 421-431.
 104. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis Of Ventilator-Associated Pneumonia By Bacteriologic Analysis Of Bronchoscopic And Nonbronchoscopic "Blind" Bronchoalveolar Lavage Fluid. Am Rev Respir Dis 1991; 143(5): 1121-9.
 105. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A Severity Of Disease Classification System. Crit Care Med 1985; 13: 818-29.
 106. Moreno R, Morais P. Outcome Prediction In Intensive Care: Results Of A Prospective, Multicenter, Portuguese Study. Intensive Care Med 1997; 23: 177-186.
 107. Apostolopoulou E, Bakakos P, Katostaras T, Gregorakos L. Incidence And Risk Factors For Ventilator-Associated Pneumonia in 4 Multidisciplinary Intensive Care Units in Athens, Greece. Respir Care. 2003; 48(7): 681-8.
 108. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The Occurrence Of Ventilator-Associated Pneumonia in A Community Hospital: Risk Factors And Clinical Outcomes. Chest. 2001; 120(2): 555-61.

109. Gedik H, Yahyaoglu M, Fincanci M. The Diagnostic Accuracy Of Endotracheal Aspiration And Mini-Bronchoalveolar Lavage Cultures in The Diagnosis Of Ventilator-Associated Pneumonia. Nobel Med 2010; 6(2): 68- 74.

9. EK – 1 (HASTA TAKİP FORMU)

Adı Soyadı			
Yaş			
Cinsiyet			
Entubasyon/trakeotomi tarihi			
Mekanik ventilasyon süresi			
Önceki pulmoner enfeksiyonları			
Örneklemeden önceki antibiyoterapi			
Örnekleme tarihi			
Giriş SAPS II skoru			
Apache II skoru			
Klinik akciğer enfeksiyon skoru (CPİS)			
Değişkenler	Puan 0	Puan 1	Puan 2
Vücut sıcaklığı °C	36.1 - 38.4	38.5 - 38.9	$\geq 39, \leq 36$
Lökosit sayısı	4000 - 11000	<4000, >11000	
Sekresyon	Yok	Var, pürülan değil	Var, pürülan
PaO ₂ /FiO ₂	>240 ya da ARDS		>240 ya da ARDS
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Difüz ya da yamalı infiltrasyon	Lokalize infiltrasyon
Mikrobiyoloji	Üreme yok ya da hafif üreme var	Orta ya da fazla üreme var	
Hastanın CPİS skoru			
Antibiyogram sonucu (bronkoskopi)	Antibiyogram sonucu (miniBAL)		