



T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Savaş Kansoy

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE VENTİLATÖR İLİŞKİLİ
PNÖMONİ TANISINDA ENDOTRAKEAL ASPİRASYON VE MİNİ-BAL
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzm. Dr. K. Başak Yıldız Atikan

ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI

YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof.Dr.Fadıl Vardar

İZMİR, 2013

1. ÖNSÖZ

Bu tez çalışması ve tüm pediatri ve yandal eğitimi sürecinde birlikte çalıştığım başta Prof.Dr.Savaş Kansoy olmak üzere tüm Ege Pediatri ailesine, değerli hocam Prof.Dr.Fadıl Vardar'a, çalışma arkadaşlarım Uzm.Dr.Semra Şen ve Uzm.Dr. Zümrüt Şahbudak Bal'a, sevgili asistan ve uzman arkadaşlarıma, tüm laboratuvar çalışanlarına, başta bakteriyoloji laboratuvar sorumlusu Prof.Dr.Şöhret Aydemir olmak üzere Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı üyelerine, istatistiksel değerlendirmelerde yardım aldığım Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'na, çalışmanın yürütüldüğü Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nin özverili çalışanlarına, bana her koşulda destek olan aileme ve yol arkadaşım, eşim Atasoy Özdemir Atikan'a teşekkür ederim.

Uzm.Dr.K.Başak Yıldız Atikan

Bu proje EÜTF Araştırma Projeleri Alt Komisyonu Tarafından Desteklenmiştir.

Proje No: 2012-TIP-046

İÇİNDEKİLER

1. Kısaltmalar.....	iii
2. Tablolar.....	iv
3. Şekiller.....	v
4. Giriş ve Amaç.....	1
5. Genel Bilgiler	3
5.1. Ventilatör ilişkili pnömoni	3
5.1.1. Tanım ve sınıflama.....	3
5.1.2. Epidemiyoloji ve kolaylaştırıcı faktörler.....	4
5.1.3. Patogenez.....	7
5.1.4. Tanıda kullanılan yöntemler.....	8
5.1.4.1. Klinik ve laboratuvar tanı kriterleri.....	8
5.1.4.2. Klinik pulmoner enfeksiyon skoru (Clinical Pulmonary Infection Score/CPIS).....	10
5.1.4.3. Örnek alma yöntemleri.....	11
5.1.5. Tedavi.....	14
5.1.6. Morbidite ve mortalite.....	17
5.1.7. Koruyucu önlemler.....	17
6. Gereç ve yöntem.....	18
7. Bulgular.....	22
8. Tartışma.....	28
9. Sonuçlar.....	38
10. Ekler.....	40
10.1. Etik kurul onayı.....	40
10.2. Olgu rapor formu.....	41
11. Türkçe Özet.....	42
12. İngilizce Özet	44
13. Kaynaklar.....	46

1. KISALTMALAR

ARDS: Akut respiratuar distres sendromu

BAL: Bronkoalveoler lavaj

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score

CRP: C reaktif protein

ESBL: Extended spectrum beta lactamase

ETA: Endotrakeal aspirat

KAB: Kültür antibiyogram

KB: Kr bronşiyal rnekleme

Mini-BAL: mini Bronkoalveoler lavaj

MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

NPD: Negatif prediktif değer

PNL: Polimorf nükleer lökosit

PPD: Pozitif prediktif değer

RSV: Respiratuar sinsisyal virüs

VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni

VİT: Ventilatör ilişkili trakeobronşit

2. TABLOLAR

Tablo 1. Radyolojik tanı kriterleri.....	9
Tablo 2. Klinik ve laboratuvar tanı kriterleri.....	9
Tablo 3. Klinik pulmoner enfeksiyon skrolama sistemi.....	10
Tablo 4. Örnek toplama yöntemleri ve kültürde üreyen koloni sayıları için eşik değerler.....	14
Tablo 5. Ventilator ilişkili pnömoni'de olası etkenler ve ampirik tedavi seçenekleri....	16
Tablo 6. Olguların yoğun bakım yatış gerekçeleri ve almakta oldukları tedaviler.....	22
Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri ve üreme sonuçları.....	24
Tablo 8. Endotrakeal aspirasyon ve mini-BAL sonuçlarının karşılaştırılması.....	27
Tablo 9. Endotrakeal aspirasyon işleminin duyarlılığı, özgüllüğü, negatif ve pozitif prediktif değeri (NPD ve PPD)	27
Tablo 10. Çocuk yoğun bakım ünitelerinde ventilator ilişkili pnömoni tanısına yönelik yapılan çalışmalar.....	37

3. ŞEKİLLER

Şekil 1. Standart trakeal aspirasyon seti.....	20
Şekil 2. Mini- BAL kateteri.....	20
Şekil 3. ETA örneklerinde üreme oranları.....	26
Şekil 4. Mini-BAL örneklerinde üreme oranları.....	26



4. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonları, sepsis, travma, santral sinir sistemi enfeksiyonları, koma ve benzeri birçok nedenle hastalara solunum desteği verilmesi gerekebilmektedir. Bu amaçla kullanılan ve sürekli olarak solunum kontrolü sağlayan gereçlere “ventilatör” adı verilir. Söz konusu solunum desteği trakeostomi açılması ya da endotrakeal entübasyon yolu ile olmaktadır. Akciğer havalanmasını sağlamak amacıyla kullanılan ve vücuda herhangi bir girişim olmadan sadece basınç desteği veren cihazlar (aralıklı pozitif basınçlı solutma cihazı, nazal pozitif ekspiratuar basınç desteği ve sürekli pozitif havayolu basıncı sağlayan cihazlar) bu gruba dahil değildir. Ventilatörden ayırma sürecini de içeren bu dönemde başta enfeksiyonlar olmak üzere birçok sorunla karşılaşmaktadır.

Entübasyon sürecinin herhangi bir evresinde gelişen akciğer enfeksiyonuna “Ventilatör ilişkili Pnömoni” (VİP) adı verilir ve genel olarak akciğer parankim dokusunda, mekanik ventilasyon işlemine başlandığı sırada gözlenmeyen ve de entübasyon döneminde olmayan enfeksiyon ve inflamasyon olarak tanımlanır (1). Tanıda altın standart olarak kabul edilebilecek bir yöntem olmadığı için bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları tüm dünyada tartışma konusudur. Otopsi örneklerinde histopatolojik olarak tanımlanan bulgular bölgesel tutuluş varlığında invaziv yöntemler ile dahi gözden kaçabilmekte ya da dokuda yoğun inflamasyon varlığına rağmen mikrobiyolojik çalışmalar negatif bulunabilmektedir (2-5).

Klinik uygulamada mortalitesi oldukça yüksek olan bu enfeksiyonun geliştiği düşünülüyorsa etken mikroorganizma gösterilmeden önce dahi klinik ve laboratuvar bulgular ışığında ampirik tedavi başlanması önerilmektedir (6). Ancak seçilen tedavinin uygunluğu ve tedavi süresinin belirlenmesi için etkenin ortaya konması büyük önem taşır. Tanıya yönelik çalışmalar arasında sıklıkla invaziv bronkoskopik yöntemler, histopatolojik incelemeler ve invaziv olmayan teknikler ile alınan örneklerin sonuçlarının karşılaştırması ve bu sonuçların klinik tanı ile uyumluluğu ile ilgili değerlendirmeler yer almaktadır. Tüm bu çalışmalarda amaç, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek ancak aynı zamanda uygulaması kolay, ucuz ve komplikasyon riski düşük bir yöntem kullanmaktır. Erişkin olgular ile yapılmış bir çok çalışmada bronkoskopik bronkoalveolar lavaj (BAL), mini BAL, korumalı fırçalama tekniği,

endotrakeal aspirasyon (ETA) gibi yöntemler karşılaştırılmıştır. Ancak çocuklarda bu konuda yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır ve sonuçta altın standart olabilecek bir yöntem gösterilememiştir.

Ülkemizde ve bu çalışmanın yürütüldüğü Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde VİP tanısında sıklıkla uygulaması kolay ve ucuz, ancak bulaş riski çok yüksek olan ETA yöntemi kullanılarak örnek alınmaktadır. Yapılan süveyans çalışmalarında VİP geliştiği düşünülen hastalar dışında dahi üst solunum yolları ve ventilatör ekipmanlarının hastane florası ile kolonizasyonu nedeniyle çoğu zaman kültürde üremenin olduğu bu yöntem; aşırı tanıya ve endikasyon dışı antibiyotik kullanımına yol açabilmektedir.

Bu çalışmada amaç çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların izleminde ventilatör ilişkili pnömoni tanısında kullanılan iki yöntemin karşılaştırılmasıdır. Her iki yöntem de bronkoskopik olmayan teknikler arasında yer almaktadır. Bunlardan ilki halen yoğun bakım ünitemizde tanısal amaçlı kullanılan ETA yöntemidir. Endotrakeal tüp içinden ince bir aspirasyon kateteri geçirilerek uygulanan bu yöntemde kateterin ucu tüp içinde biriken ve hastane enfeksiyon etkenleri ile kolayca kolonize olabilen sekresyonlar ile temas ettiği için alınan örneklerde üreyen mikroorganizmaların akciğer parankiminde enfeksiyon etkeni olmayabileceği hipotezinden yola çıkılmıştır. Amaç bazı çalışmalarda VİP tanısına yönelik olarak özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bulunan mini-BAL yönteminin çocuk hastalarda uygulanabilirliğini ortaya koymak, trakeal kolonizasyonu ekarte ederek alınan alt solunum yolu örneklerinin kültür sonuçlarını ETA yöntemiyle elde edilen sonuçlar ile karşılaştırmak ve tanı ve tedaviye yön göstererek akılcı antibiyotik kullanımı ilkelerinin uygulanabilirliğini artırmaktır.

Bu amaçla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılarak mekanik ventilatör desteği verilen hastalarda klinik ve laboratuvar bulgular ışığında VİP geliştiği düşünülen durumlarda ETA ve mini-BAL yöntemleri ile örnek alınarak sonuçları değerlendirilmiştir.

5. GENEL BİLGİLER

5.1 VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ

5.1.1 TANIM VE SINIFLAMA

İnvaziv mekanik ventilasyon sürecinde altta yatan bir akciğer hastalığı olmayıp steril durumda olan alt solunum yolları dahi koruyucu mekanizmaların ortadan kalkması nedeniyle enfeksiyon açısından risk altındadır. Hastanın üst solunum yollarına ait patojen olmayan flora bakterileri steril alanda enfeksiyon oluşturabilmektedir. Uzun süreli hastane yatışları nedeniyle, özellikle de dirençli mikroorganizmalar ile değişen yoğun bakım florası ile kolonize olan hastalarda gelişen hastane enfeksiyonlarının mortalite ve morbiditesi yüksektir. Ventilatör ilişkili pnömoniler genel olarak akciğer parankim dokusunda, mekanik ventilasyon işlemine başlandığı sırada gözlenmeyen ve de enkübasyon döneminde olmayan enfeksiyon ve inflamasyon olarak tanımlanırlar (1). Bazı yazarlar tarafından entübasyon zamanı ile pnömoni gelişimi arasında geçen süreye bağlı kalarak “erken” ve “geç” başlangıçlı olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. Erken başlangıçlı pnömoniler entübasyondan sonraki 5 güne kadar; 48 saat içinde dahi gelişebilen ve genellikle *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* gibi toplum kökenli pnömoni etkenlerinin neden olduğu enfeksiyonlardır. Toplum kökenli etkenlerin varlığı nedeniyle bu enfeksiyonların ventilatör ilişkili kabul edilip edilemeyeceği tartışma konusu olabilmektedir (7-9). Geç başlangıçlı VIP olarak tanımlanan enfeksiyonlarda ise entübasyonun 5. gününe kadar herhangi bir semptom ortaya çıkmamakta ve etken mikroorganizmalar büyük oranda hastane enfeksiyonu etkenleri olarak bilinen *Pseudomonas aeruginosa* (%10–44), *Staphylococcus aureus* (%10–30), *Enterobacter cloacae* (%10), *Acinetobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* (%10) olarak bildirilmektedir (10-12). *Influenza A* ve *B*, *RSV* gibi virüsler erken ve de geç başlangıçlı pnömoni etkeni olabilirler. Toplumda sıklıkla karşılaşılan sitomegalovirüsün (CMV) de immün yetmezliği olmayan bireylerde dahi VIP etkeni olduğu otopsi ve açık biyopsi çalışmaları ile gösterilmiştir (13). Bununla birlikte mantarlar, anaerob bakteriler, *Legionellae* ve *Pneumocystis carinii* genellikle geç başlangıçlı pnömoni etkeni olarak bilinmektedirler (12). Toplam 24 merkezden elde edilen ve 1689 VIP epizodunu kapsayan değerlendirmede bronkoskopik yöntemler ile elde edilen etkenlerin başta *P.aeruginosa* olmak üzere sıklıkla Gram (-) mikroorganizmalar olup Gram (+) patojenlerden en sık *S.aureus*'un

etken olduğu gösterilmiştir (14). Altta yatan hastalıkların varlığında etken patojenler özellik gösterebilirler. Örneğin kronik obstrüktif akciğer hastalığı zemininde *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis* sıklıkla etken olurken, kistik fibrozis varlığında *P.aeruginosa* ve *S.aureus* , nörolojik hastalıklar ve travma varlığında ise özellikle *S.aureus* etken mikroorganizmalar olarak karşımıza çıkabilirler (13,15).

5.1.2 EPİDEMİYOLOJİ VE KOLAYLAŞTIRICI FAKTÖRLER

Mekanik ventilatör izlemine alınan olguların oldukça önemli bir bölümünde (% 9-27) ventilatör ilişkili pnömoni gelişebilmektedir (16). Enfeksiyon kontrol yöntemleri, ağız içi bakımı, entübasyon süresinin kısaltılması gibi birçok önlem geliştirilerek sıklığın azaltılması çalışılsa da çocukluk yaş grubunda hastane enfeksiyonları arasında önemli yer tutar (17). Birçok çalışmanın verileri doğrultusunda çocuk yoğun bakım ünitelerinde kan dolaşım enfeksiyonlarından sonra en sık karşılaşılan hastane enfeksiyonu olarak yer almaktadır (10,11,18).

Yoğun bakım ünitesi olan kurumlarda ventilatör ilişkili pnömoni ve diğer nosokomiyal enfeksiyonların izlemi için kullanılan bazı parametreler vardır. Bu parametreler arasında VIP kullanım oranı, hızı ve insidansı yer alır;

- VIP hızı: VIP sayısı / ventilatör günü x 1000
- Ventilatör kullanım oranı: Ventilatör günü / hasta günü
- VIP insidansı: VIP sayısı / ventilatördeki 100 hasta

Ülkemizde tüm yoğun bakım ünitelerinde bildirilen enfeksiyonlar ile ilgili bu bilgiler Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi tarafından toplanmakta ve sunulmaktadır (19). Her kurum kendi verilerini toplam verilere göre belirtilen persentil aralıklarında değerlendirir.

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişimine neden olabilecek pek çok etken olmakla birlikte en önemli risk faktörü solunum yoluna ait doğal koruyucu mekanizmaların ortadan kalktığı ve bakterilerin doğrudan akciğere geçişine izin veren endotrakeal entübasyon işlemidir (1). Bu nedenle mekanik ventilatörde izlem süresinin kısaltılması VIP

gelişimini engellemede kritik önem taşır. Entübasyon süresinin uzun olması dışında cerrahi operasyon öyküsü, primer kan dolaşım enfeksiyonu varlığı, immün yetmezlik, nöromusküler hastalık ve kas güçsüzlüğü, yanıklar, reentübasyon ve entübe hastanın çocuk yoğun bakım ünitesinden transportunun gerekliliği de diğer önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Tüm bunların yanısıra parenteral beslenme, aspirasyon, steroid kullanımı ve H₂ reseptör blokeri gibi enfeksiyon riskini artıran ilaçlar da benzer şekilde VIP riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (20,21).

Cerrahi operasyon öyküsü

Operasyon sonrası izleme alınan olgularda özellikle cerrahi işlemin uzun sürmesi, toraks veya üst abdominal cerrahi girişim uygulanması durumunda bakteriyel translokasyon riskinde artış, öksürük refleksinin sınırlanması dolayısıyla akciğer klirensinin bozulması ve uzun süreli immobilizasyon nedeniyle VIP gelişme olasılığı artmaktadır (22)

Antibiyotik kullanımı

Hastanede yatan hastalarda antibiyotik kullanımının ventilatör ilişkili pnömoniye yönelik koruyucu olduğu yönünde çalışmalar olsa da (23-25) birçok çalışmada uzun süreli antibiyotik kullanımının nosokomiyal enfeksiyon ve dirençli mikroorganizma ile karşılaşma riskini artırabileceği görüşü yer almaktadır. Altta yatan hastalık nedeniyle antibiyotik kullanımı sırasında dirençli suşların çoğalarak kolonizasyona hakim oldukları ve süperenfeksiyonlara yol açtıkları düşünülmektedir (26,27).

Stres ülser profilaksisi

Birçok çalışmada mide sıvısının alkali yönde olması ile gastrik bakteriyel kolonizasyon arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir (28-31). Yoğun bakım ünitesinde yatırılan olgularda stres ülser profilaksisi amacıyla kullanılan ilaçların antiasit etkinliği veya H₂ reseptör blokajı yoluyla asit salgısını azaltması durumunda bakteri kolonizasyonu kolaylaşmaktadır. Bunun yanında sukralfat gibi mide koruyucu özellikteki ilaçların kullanıldığı durumlarda VIP riskinin antiasit kullanımına göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (32,33). Ancak gastrointestinal kanama üzerindeki önleyici etkinliği tartışmalıdır.

Endotrakeal tüp, reentübasyon ve trakeostomi varlığı

Solunum yolunda endotrakeal tüp varlığı başlıbaşına konak savunmasını ortadan kaldıran bir etken olup, lokal travma ve inflamasyona yol açmakta ve kaf etrafında biriken nosokomiyal patojenlerin orofarenksten akciğere aspire edilme olasılığını artırmaktadır (15,34). Yapılan çalışmalarda endotrakeal tüpün elektron mikroskop ile incelemesinde % 96 oranında kısmi bakteriyel kolonizasyon olduğu, % 84 oranında tüplerin tümüyle bakteriyel biyofilm veya glikokaliks ile kaplı olduğu gösterilmiştir (35,36). Tüpte oluşan bu kontaminasyonun aspirasyon ile önlenmesi mümkün olmadığı gibi, sistemik antibiyotiklerin bu alana ulaşması ya da konağın bağışıklık mekanizmaları ile temizlenmesi mümkün değildir. Endotrakeal tüpün özellikleri bu kontaminasyon riski ile ilişkili olabilir. Örneğin düşük hacimli, yüksek basınçlı kaflı t p kullanımı ile aspirasyon riski % 56 iken, yüksek hacimli, düşük basınçlı kaf kullanımı ile bu oranın % 20' e gerilediği gösterilmiştir (37). Diğer bir çalışmada kafa travması ve düşük koma skoru nedeniyle entübe edilen 100 hastanın 68'inde entübasyonun 24. saatinde trakeada *S.aureus*, *H.influenzae* veya *S.pneumoniae* ile kolonizasyon varlığı ve bu bulgunun erken başlangıçlı V P gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (38).

Endotrakeal tüp varlığının yanısıra reentübasyon işlemi de ayrı bir risk faktörüdür. Orofarengeal sekresyonların kolonize olması ve subglottik disfonksiyon nedeniyle işlem sırasında aspirasyon olasılığı artar (39). Kalp damar cerrahisi uygulanmış 135 hasta ile yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında kontrol grubunda V P gelişme oranı % 12 iken, reentübe edilen hastaların % 92'sinde V P gelişmiş ve reentübasyon işlemi V P etyolojisinde major risk faktörü olarak belirlenmiştir (40).

Tartışma konusu olan diğer bir uygulama da trakeostomi açılmasıdır. Bazı çalışmalarda erken trakeostomi uygulaması V P  nlemede etkili bulunmakla birlikte (41) bu konuda yeteri kadar randomize kontrollü çalışma yoktur.

Enteral beslenme

Yoğun bakım izlemine alınan hastalarda gastrik distansiyonun önlenmesi ve beslenme amacıyla nazogastrik tüp kullanımı yaygındır. Enteral beslenmenin

mümkün olduğu kadar erken başlanması fizyolojik koşulları sağlamak için yararlı olsa da gastrik kolonizasyon, reflü ve aspirasyon olasılığını artırdığı gösterilmiştir (42,43) . Bu durum VİP gelişimi açısından bilinen bir risk faktörüdür.

Akut respiratuar distres sendromu

Mekanik ventilatör izleminde ARDS gelişen olgularda VİP olasılığı yüksektir. Yapılan çalışmalarda bu olgularda % 34-70 oranında gelişen ventilatör ilişkili pnömoninin sepsis, çoklu organ yetmezliği ve ölüme yol açtığı gösterilmiştir. ARDS nedeniyle ölen hastalardan alınan otopsi örnekleri ile yapılan bir çalışmada olguların % 73'ünde akciğerde enfeksiyon bulgularının olduğu ortaya konmuştur (44,45). Ancak sadece klinik bulgulara göre tanı koymak çoğunlukla çok zordur. Bronkoskopik ya da bronkoskopik olmayan yöntemlerle etkenin ortaya konması destekleyici olabilir.

5.1.3 PATOGENEZ

Sağlıklı bireylerde larinks ve epiglot gibi anatomik bariyerler, öksürük refleksinin varlığı, mukosilyer klirens, hücresel ve humoral bağışıklık yanısıra nötrofil ve makrofajların birlikte sağladığı koruma; akciğer enfeksiyonu gelişimini önemli düzeyde engellemektedir (1). Bu savunma mekanizmalarının hasar gördüğü durumlarda çok miktarda ve normal koşullarda patojen olması beklenmeyen mikroorganizmalar kolaylıkla akciğer enfeksiyonu nedeni olabilmektedirler. Çoğu olguda patogeneze, mukozada kolonize olan patojenlerin orofarengeal yoldan aspirasyonu ile başlar. Entübasyon işlemi ile normal bariyerin bozulması yanında endotrakeal tüpün çevresinde biriken sekresyonların akciğere kaçıışı da kolaylaşır. Öncesinde sağlıklı olan bireylerde normal ağız florasına ait mikroorganizmalar etken olurken, hastanede 5 günden uzun süredir yatan kritik hastalarda ağız florası da Gram negatif basiller ve metisilin dirençli *S.aureus* gibi hastane patojenleri ile kolonize olmaktadır (16). Enterobakterler ilk olarak orofarenkste görülürken *P. aeruginosa* ilk olarak trakeada saptanmakta ve sıklıkla etken olarak karşımıza çıkmaktadır (46). Sekresyonların bu şekilde aspirasyonu yanısıra trakeal aspirasyon işlemi ya da enfekte malzeme ile pozitif basınçlı ventilasyon uygulaması da patojenlerin alt solunum yoluna ulaşmasını kolaylaştırmaktadır. Nebulizasyon işlemi için kullanılan malzemelerin de bu yol ile enfeksiyona yol açtığı üzerinde durulmuş

ancak kesin bir kanıt gösterilememiştir (47). Deneysel çalışmalarda solunum yolu epitelinde kolonize olan Gram negatif basillerin hücre yüzeyinde fibronektin kaybı ve karbonhidrat dağılımında değişikliğe yol açarak invazyonu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Önceden antibiyotik kullanımı da bu invazyonu kolaylaştırıyor gibi görünmektedir (1). Ancak sonuç olarak birçok hastada trakeal kolonizasyon görülse de bunların hepsinde ventilatör ilişkili pnömoni gelişmeyebilir ve her ne kadar mide içeriği pnömoni gelişimine neden olan patojenler için rezervuar olsa da bu durum mekanik ventilasyon uygulanan her hasta için risk oluşturmamaktadır (14).

5.1.4 TANIDA KULLANILAN YÖNTEMLER

5.1.4.1 KLİNİK VE LABORATUVAR TANI KRİTERLERİ

Yoğun bakım ünitesinde ventilatör izleminde olan olgularda trakeal kolonizasyon ve ardından gelişen ventilatör ilişkili trakeobronşit (VİT) bazı durumlarda pnömoni tablosuna ilerleyebilmektedir. Ateş, taşikardi, lökositoz gibi sistemik enfeksiyon bulgularının varlığı, aspirasyon materyalinde gözlenen renk, koku ve kıvam değişiklikleri VİT tanısını destekler iken akciğer grafisinde yeni infiltrasyon gelişmesi ya da varolan lezyonların ilerlemesi ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi açısından uyarıcı olmaktadır. Erişkin ve pediatrik olgularda bazı farklılıklar göstermekle birlikte tanıda CDC tarafından belirlenmiş olan radyolojik, klinik ve laboratuvar tanı kriterleri kullanılır (12). Bu kriterler Tablo-1 ve Tablo-2 de özetlenmiştir. Travma ve cerrahi sonrası izlenen olgularda erken dönemde (ilk 72 saat) inflamasyon nedeniyle ateş ve lökositoz beklendiğinden bu bulgular enfeksiyon tanısı için yeterli olmayabilir.

Radyolojik testler açısından bakıldığında akciğer grafisi hala tanısal önem taşımaktadır. Ancak bu durumda da infiltrasyon yokluğu değerli bir bulgu iken infiltrasyon varlığında ventilatör ilişkili pnömoni ile kardiyojenik, non-kardiyojenik ödem ile atelektazi ayrımı yapmak mümkün olmayabilir.

Tablo-1 Radyolojik tanı kriterleri (12)
(Altta yatan bir hastalık yok ise tek bir grafi tanı için yeterlidir)

- Yeni veya ilerleyici ve dirençli infiltrasyon
 - Konsolidasyon
 - Kavitasyon
 - 1 yaş altında; pnömatosel
- varlığından en az **biri** tanı için gereklidir

Tablo-2 Klinik ve laboratuvar tanı kriterleri (12)

≤ 1 yaş	- Oksijenizasyonda bozulma ve - Vücut ısısında başka bir nedenle açıklanamayan instabilite - Lökopeni ($\leq 4000/\text{mm}^3$) veya lökositoz ($\geq 15000/\text{mm}^3$) ve sola kayma ($\geq 10\%$ çomak varlığı) - Sekresyonlarda ve aspirasyon gereksiniminde artış, pürülan sekresyon varlığı - Apne, takipne, burun kanadı solunumu, retraksiyonlar - Hışıltı, ral-ronküs gelişmesi - Öksürük - Bradikardi ($\leq 100/\text{dk}$), taşikardi ($\geq 170/\text{dk}$) varlığından üçü tanı için yeterlidir
> 1 yaş	- Başka bir nedenle açıklanamayan ateş ($\geq 38.4^\circ\text{C}$) veya hipotermi ($\leq 36.5^\circ\text{C}$) - Lökopeni ($\leq 4000/\text{mm}^3$) veya lökositoz ($\geq 15000/\text{mm}^3$) - Sekresyonlarda ve aspirasyon gereksiniminde artış, pürülan sekresyon varlığı - Artan öksürük, apne, dispne veya takipne - Ral-ronküs gelişmesi - Oksijenizasyonda bozulma varlığından üçü tanı için yeterlidir

5.1.4.2 Klinik pulmoner enfeksiyon skoru (Clinical Pulmonary Infection Score/CPIS)

Hastalık kontrol merkezi (CDC) tarafından belirlenmiş bu kriterlerin yanısıra güvenilirliği ve hasta izlemindeki etkinliği hakkında bir görüş birliği olmasa da klinik

uygulamada kullanılan skrlama sistemi ile yapılan birçok çalışma mevcuttur. Bu skrlama sisteminde de sekresyonların nitelikleri, ateş, lökosit sayısı, oksijenizasyon durumu ve grafi bulguları temel alınmakta ve CPIS>6 puan olduğu durumda örnekleme önerilmektedir (Tablo-1). Tanısal olarak duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olsa da prognostik gösterge olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (48). Çocukluk ağında kullanımı ile ilgili olarak yapılan pospektif bir çalışmada CPIS skorları ile bronkoskopik örnekleme sonuçları karşılaştırılmış ve bu skrlama sisteminin çocuklarda da yn gösterici olabileceği bildirilmiştir (49).

Tablo-3 Klinik pulmoner enfeksiyon skrlama sistemi *

	0	1	2
Vücut ısısı (°C)	≥ 36,1 ve <38,4	≥38,5 ve <38,9	≥ 36 veya ≥ 39
Lökosit sayısı (/mm³)	≥4000 ve ≥11000	<4000 veya >11000	<4000 veya >11000 + >%50 PNL
Trakeal sekresyon	yok	Prlan değil,açık renkli	Prlan,koyu renkli
Oksijenizasyon (PaO₂ mmHg/ FiO₂)	>240 veya ARDS	-	<240 ve ARDS yok
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Yamalı infiltrasyon	Lokelize infiltrasyon
* CPIS > 6 ; rnekleme önerilir			

5.1.4.2 ÖRNEK ALMA YÖNTEMLERİ

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı için etkeni ortaya koymak önemli ve tedaviyi yönlendirmek açısından gereklidir. Klinik olarak şüpheli durumlarda örnek alınması ve kültürlerin sonuçlanması gecikmeye neden olabileceği için erken tanı amacıyla sürekli sürveyans çalışmalarının yapılması önerilmektedir (50). Kan kültürü sonuçları ile birlikte sekresyon örneklerinin değerlendirilmesine yönelik çeşitli yöntemler

kullanılmaktadır. Otopsi ve doğrudan akciğer doku kültürü ile karşılaştırıldığında hiçbir yöntem yeteri kadar özgül ve duyarlı değildir (51). Bu yöntemlerin uygulama teknikleri ve özelliklerine göre farklılıkları vardır.

Endotrakeal aspirat (ETA)

Endotrakeal tüpün hemen ucundan girilerek, distal bölgede birikmiş olan sekresyonun toplanması işlemi olarak tanımlanır. Kısa sürede ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir ancak güvenilirliği sınırlıdır (52). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda solunum yolları potansiyel akciğer enfeksiyon etkenleri ile kolonize olduğundan trakeal sekresyonların mikroskopik değerlendirilmesi çoğunlukla anlam taşımaz. Erişkin hastalarda akciğer doku örnekleri ile endotrakeal aspirat örneklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada örneklerin % 40'ında benzer sonuç elde edilmiştir. Histolojik olarak akciğer enfeksiyonu olduğu gösterilen olgularda endotrakeal aspirat incelemesinin duyarlılığı % 82 iken, özgüllüğü % 27 bulunmuştur (53). Yöntemin güvenilirliği düşük olduğu için kültürde üreyen koloni sayısına yönelik net bir eşik değer yoktur (12). Ancak genel görüş 10^5 cfu/ml düzeyindeki üremenin diğer teknikler ile yakın sonuçlar sağladığı yönündedir. Rutin uygulamada en sık kullanılan yöntem olmasına karşın özgüllüğün bu kadar düşük olması, kültürlerde gerçekte olduğundan daha fazla pozitif üreme ve dolayısıyla gereksiz antibiyotik kullanımına yol açabilmektedir.

Mini-bronkoalveolar lavaj (mini-BAL)

Çeşitli tipte kateterler (korumasız ya da korumalı çift lümenli kateterler) endotrakeal tüp içinden kör olarak geçirilerek az miktarda salin solüsyon verilip yıkama yapılarak aspire edilir. Bir çok çalışmada bu yöntemin bronkoskopik tekniğe göre ucuz, kolay ve daha az travmatik; bununla birlikte etkinliği benzer alternatif bir yöntem olduğu gösterilmiştir (54,55). Erişkin hastalarda yapılan üç farklı çalışmada yöntemin

duyarlılığı %39, %63 ve %80; özgüllüğü ise sırasıyla %100, %83, %66 olarak bildirilmiştir (56-58). Bu yöntemin otopside alınan örneklerin patoloji sonuçları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada duyarlılığı ve özgüllüğü %100 bulunmuştur, ancak sonuçlar sadece 17 olgunun verilerinin değerlendirmesi ile elde edilmiştir (59). Ülkemizde Köksal ve arkadaşlarının yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yaptıkları bir çalışmada bu yöntem ile alınan örneklerin direkt bakı ve kültür sonuçlarının VİP tanısında duyarlı ve özgül bir değerlendirme sağladığı sonucuna varılmıştır (60). İşlemin çocukluk çağında güvenliğini araştıran çalışmalarda sıklıkla oksijen saturasyonunda geçici düşüklük bildirilmiştir (61,62). Sonraki yıllarda yapılan bir çalışmada ise işlem sonrası inotrop uygulaması ve ventilatör parametrelerinin artırılması gerektiği gözlenmiştir (63). Bu sonuçlar ışığında komplikasyonların ve etkniliğin belirlenebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Korumalı fırçalama tekniği

İçinde fırça bulunan kaplamalı bir kateterin endotrakeal tüp ile non-bronkoskopik olarak ya da bronkoskop içinden geçirilerek distal havayollarında ileri-geri ve rotasyon hareketleri ile sekresyon toplanması işlemidir. Bronkoskopik lavaj ile benzer düzeyde özgül ve duyarlı olması nedeniyle erişkin hastalarda uygulama alanı bulsa da çocukluk çağında özellikle fırça boyutları nedeniyle uygulaması zordur (64).

Bronkoskopik BAL

Fiberoptik bronkoskop ucu bronşlara ulaşarak salin ile lavaj uygulanır. Bu yöntem ile kontaminasyon riski çok düşük olduğu için CDC tarafından VİP tanısında kullanılması önerilen yöntemdir. Ancak teknik zorluğu ve kritik hasta çocukta invaziv risk oluşturması önemli dezavantajlarıdır (59,65).

Labeene ve arkadaşlarının çocuk yoğun bakım ünitesinde yürüttükleri prospektif bir çalışmada VİP tanısında kullanılan non-bronkoskopik teknikler karşılaştırılmıştır. Onbeş ay süreyle izleminde VİP geliştiği düşünülen toplam 103 olgudan sekresyon örnekleri toplanan bu çalışmada bazı ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Öncelikle hastaların sekresyonlarında sıklıkla artış görüldüğü ancak bunun akciğer enfeksiyonu ile doğrudan ilişkili olmadığı, sekresyonlarında artış olan olguların sadece % 50 sinde bakteriyel pnömoni geliştiği gösterilmiştir. Örnek alma teknikleri arasında endotrakeal aspirasyonun oldukça duyarlı olduğu ancak özgüllüğünün çok düşük bulunduğu, bunun yanında korumalı fırçalama tekniği ve mini-BAL tekniklerinin % 88-90 oranında özgül olduğu bildirilmiştir (59). Ancak bronkoskopik ya da bronkoskopik olmayan lavaj yöntemlerinde verilen sıvının dilüe olması ve yeterli miktarda geri alınamaması durumunda yanlış negatif sonuçlar da elde edilebilmektedir.

Bu yöntemler ile alınan örnekler direkt bakı ve kültür antibiyogram ile değerlendirilir. Büyük büyütmede her sahada > 25 PNL görülmesi, % 2 den fazla inflamatuvar hücre bulunması ve PNL ve makrofajların içinde %2-10 oranında intrasellüler organizma görülmesi; sıklıkla kullanılan direkt bakı ve Gram boyama parametreleridir (66). Direkt bakı yanısıra alınan sekresyonların kültüre ekimi ve üreyen mikroorganizmaların koloni sayıları tanısal anlam taşımaktadır (Tablo-4) (12,16). Bu eşik değerlerin düşürülmesi yanlış tanıya ve gereksiz antibiyotik kullanımına yol açabilmektedir.

Tablo-4 Örnek toplama yöntemi ve kültürde üreyen koloni sayıları için eşik değerler*	
Yöntem	Eşik değer
Akciğer parankim örnekleri	$\geq 10^4$ cfu/g doku

(açık ya da transtorasik biyopsi)	
Bronkoskopik yöntemler - BAL - Korumalı BAL - Korumalı fırçalama	10^4 cfu/ml 10^4 cfu/ml 10^3 cfu/ml
Non-bronkoskopik yöntemler - Endotrakeal aspirasyon - mini-BAL - Korumalı fırçalama	10^5 cfu/ml 10^4 cfu/ml 10^3 cfu/ml
cfu: colony forming units (koloni oluşturan birim), g: gram, ml: mililitre * Endotrakeal aspirasyon dışındaki yöntemler için CDC tarafından belirlenen eşik değerler temel alınmış olup, bu yöntem ile yapılan çalışmalarda genellikle kullanılan 10^5 cfu/ml eşik değeri temel alınmıştır.	

5.1.5 TEDAVİ

Ventilatör ilişkili trakeobronşit ve ventilatör ilişkili pnömoni tanısında endotrakeal örnekleme yapılarak etken patojenin elde edilmesi erken ve hedefe yönelik tedavi başlanması açısından önem taşımaktadır. Son zamanlarda; trakeobronşit varlığının pnömoni gelişimi için risk faktörü olduğu ve etkene yönelik VİT tedavisinin VİP gelişimini önlediği ve daha iyi klinik sonuçlara ulaşıldığı görüşü benimsenmektedir (6). Diğer yandan üst solunum yollarının patojenler ile kolonize olduğu ve endotrakeal aspirat örneklerinin bu bölgeden alınması nedeniyle gerçeği yansıtmadığı görüşü bilinse de birçok merkezde tedaviler ETA sonuçlarına göre yönetilmekte ve gereğinden fazla antibiyotik kullanımına neden olabilmektedir. Bu nedenle alt solunum yolu örneklerine ulaşılmasını sağlayan yöntemlerin kullanımı artmaktadır.

Klinik şüphe varlığında öncelikle üniteye baskın olan mikrobiyal flora göre antibiyotik seçilmelidir. Örneğin metisilin dirençli stafilokokların yoğun olduğu bir üniteye büyük olasılıkla etkisiz olup hızla direnç gelişimine neden olabilecek siprofloksasin seçimi uygun değildir. Ampirik tedavi ardından elde edilen antibiyogram sonuçlarına göre tedaviyi yönlendirmek gerekir. VİP tedavisine yönelik deneyimler ne kadar çok olsa da en uygun tedavi seçeneği ve süresi ile ilgili kesin bir fikir birliği yoktur. Ancak ventilatör desteği alan bu olgularda dirençli patojenlerin etken olabildiği ve çoklu mikrorganizma ile enfeksiyon gelişebildiği bilinmektedir. Bu durum çoğu zaman ESBL üreten Gram negatif basiller ve olası metisilin dirençli stafilokoklara karşı etkili antibiyotiklerin seçimini gerektirir. Ancak klinik ve laboratuvar değişikliklerin olmadığı durumda sadece kültürde üreme varlığına dayanarak geniş

spektrumlu antibiyotik kullanımı; ilaç toksisitesi riski ve solunum yollarının çoklu direnç gösteren mikroorganizmalar ile kolonizasyonuna yol açması nedeniyle tercih edilmemelidir. Bu temel esaslar doğrultusunda antibiyotik seçimi için bazı özellikler gözönünde bulundurulmalıdır;

- 1) Ünite de sürveyans çalışmaları ile elde edilen ya da daha önce VIP tanısı almış olgularda saptanan etkenlerin olası etken olarak belirlenmesi
- 2) Klinik durum, altta yatan hastalık (örn: kistik fibrozis, immün yetmezlik v.b.), önceden pnömoni varlığı ve antibiyotik kullanım öyküsünün tanımlanması
- 3) Akciğerden elde edilen sekresyonların mikrobiyolojik incelemesi
- 4) Antibiyotiklerin özgün antibakteriyel etkinliklerinin belirlenmesi gereklidir.

Her ünite de etken bakterilerin dağılımı özellik gösterse de tüm dünyada yapılan çalışmaların genel sonuçları benzerdir. *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter spp.* organizmaların oluşturduğu **ESKAPE** grubu olarak tanımlanan patojenler hergün artan oranda sefalosporin direncine neden olan aktarılabılır ESBL salgılamakta, karabepenem direnci yaygınlaşmakta ve özellikle uzun süreli mekanik ventilatör izlemi sonucu diğer bir dirençli patojen olan MRSA sıklığı giderek artmaktadır (67-70). Bu epidemiyolojik veriler göz önünde bulundurularak ampirik tedavide yer alan tedavi seçenekleri Tablo-5' te özetlenmiştir.

Genellikle tedavinin ilk günlerinde klinik iyileşme sağlanmaktadır. Bu nedenle özellikle duyarlı etkenler ile gelişen enfeksiyonlarda tedavi süresi 7 gün ile sınırlandırılmalıdır. Ancak ateş yüksekliği ve akciğer enfeksiyonu bulguları sürüyorsa, malnütrisyon ve akciğerde kaviteasyon eşlik ediyorsa ve *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* gibi etkenlerin varlığında tedavi süresi uzatılabilir (71-72).

Tablo-5 Ventilatör ilişkili pnömoni'de olası etkenler ve ampirik tedavi seçenekleri

Enfeksiyon etkeni	Tedavi seçeneği
-------------------	-----------------

Erken başlangıçlı VİP

S.pneumoniae

H.influenzae

MSSA

Duyarlı Gram (-) basiller

(*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter spp*,
Proteus spp, *Serratia marcescens*)

Ampisilin-sulbaktam

veya _____

2.kuşak sefalosporin

veya _____

Non-pseudomonal 3.kuşak sefalosporin

Geç başlangıçlı (> 5gün) VİP

Erken başlangıçlı VİP etkenleri

Pseudomonas aeruginosa

K.pneumonia (ESBL+)

Acinetobacter spp.

MRSA

L.pneumophila

+

+

* Amerikan Toraks Derneği'nin önerileri doğrultusunda düzenlenmiştir (16)

5.1.6 MORBİDİTE VE MORTALİTE

Yoğun bakım ünitelerinde izlenen olgularda ventilatör ilişkili pnömoni varlığı izlem süresinin uzaması ve bu nedenle gelişebilen komplikasyonlar nedeniyle önemli morbidite ve mortalite nedenidir (73). Ventilatör ilişkili pnömoni bu hastalarda ampirik antibiyotik kullanımının en sık nedenidir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre uygulanması toksik yan etkilere, dirençli enfeksiyon etkenleri ile kolonizasyona ve bulaşa neden olur. Avrupa'da 8 ülkenin katılımı ile gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada VİP geliştiği gösterilen olgularda morbidite ve mortalite oranlarının enfekte

olmayan olgulara göre belirgin ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (sırasıyla % 20; % 7) (74).

5.1.7 KORUYUCU ÖNLEMLER

Tüm hastane kaynaklı enfeksiyonlarda olduğu gibi temel korunma yöntemi enfeksiyonların yayılmasını önlemektir. El yıkama, önlük ve eldiven kullanımı her zaman etkin korunma koşullarıdır. Çocuklarda yapılan çalışmaların sınırlı olması nedeniyle erişkinler ile yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanarak CDC tarafından önerilen bazı önleyici yöntemler vardır. Bunların arasında VİP gelişiminde temel rol oynayan mekanizmalar hedef alınmıştır (75);

- 1) Aspirasyonun önlenmesi
- 2) Solunum yollarında kolonizasyonun engellenmesi
- 3) Kontamine ekipman kullanımının önüne geçilmesi.

Genel olarak yoğun bakım ünitesinde aktif sürveyans uygulaması erken tanı ve tedavi açısından yararlı bulunmaktadır. İnvaziv ventilasyon süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması ve non-invaziv ventilasyona geçilmesi ve entübe olgular ile ilgilenen personelin eğitimi öncelikli koşullardır. Gözlemsel ve randomize çalışmalarda hastaların yatak başı seviyesinin 30°- 45° olması ile aspirasyon sıklığının azaldığı gösterilmiştir (76,77).

6. GEREÇ-YÖNTEM

Bu prospektif çalışma Mart 2012 – Mart 2013 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na ait 8 yataklı Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılarak mekanik ventilatör izlemine alınan olguların katılımı ile sağlanmıştır. Çalışma başlamadan önce Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul'una başvurularak etik kurul onayı alınmış olup tüm olguların ailesi bilgilendirilerek onam formu imzalatılmıştır.

Verilerin toplanması

Çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılarak mekanik ventilatör desteği verilen olguların izleminin 48.saatinden sonra ventilatör ilişkili pnömoni geliştiği düşünülen durumlarda ya da akciğer enfeksiyonu nedeniyle entübe edilen olgularda 48 saatten önce olsa da etkeni göstermek amacıyla endotrakeal aspirat örneği alındığı durumlarda olgular çalışmaya alınmışlardır. Çalışmaya alınacak olgu sayısı; örneklem grubu McNemar yöntemi ile belirlenmiştir.

Çocukluk çağında 48 saatten uzun süre ile entübe olan olgularda CDC tarafından belirlenen kriterler gözönünde bulundurularak; sekresyonlarda artış, grafide kötüleşme, ateş, lökositoz veya lökopeni gibi inflamasyon bulgularının varlığı ventilatör ilişkili pnömoni olarak tanımlanmıştır (12). Temelde bu kriterlerin sağlanması esas alınsa da her hasta için klinik pulmoner enfeksiyon skorlaması yapılmış ve kaydedilmiştir.

Hemodinamik instabilite, kafa içi basınç artışı, ağır bronkospazm, ağır hipoksemi, pnömotoraks veya plevral effüzyon gibi havayolu patolojilerinin varlığı dışlanma kriterleri olarak belirlenmiştir. İşlem sırasında oksijen saturasyonunun % 90'ın altına düşmesi desaturasyon olarak kaydedilmiştir.

Olguların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, örneğin alındığı tarih, yoğun bakımda yatış günü, altta yatan hastalık, vücut ısısı, yatak başı seviyesi, antiasit kullanımı ve dozu, sedatif ilaç kullanımı ve dozu, kürar uygulaması varlığı ve süresi, laboratuvar tetkikleri (Lökosit sayısı, % PNL oranı, CRP düzeyi, kan gazı parametreleri, FiO₂ düzeyi), elde edilen sekresyon örneklerinin niteliği (seropürülan, pürülan, seröz veya hemorajik), akciğer grafi bulguları ve direkt bakı ve kültürde üreme sonuçları olgu rapor formuna kaydedilerek değerlendirilmiştir (Ek-1). Tüm verilerin kaydı sorumlu araştırmacı tarafından yürütülmüştür.

Örnek alma işlemi

Örnek alma işlemi sırasında yoğun bakım ünitesinde ilgili hastanın bakımından sorumlu hemşire steril ortamın sağlanması amacıyla sorumlu araştırmacıya eşlik etmiştir. İşleme başlamadan önce hastaya verilen oksijen desteği artırılarak, sedatif amaçlı almakta olduğu midazolam ve fentanyl infüzyonu sürdürülmüştür. Endotrakeal aspirasyon işlemi için standart trakea aspirasyon seti (Bıçakçılar Tıbbi Cihazlar

Sanayi ve Ticaret A.Ş.[®]) kullanılırken (Şekil-1), mini-BAL ile örnek almak için CombiCath[®] 60 cm x 2.7 mm aspirasyon kateteri (PRODIMED / Divison Plastimed) kullanıldı (Şekil-2). Çift lümenli ve ucu suda eriyebilen bir madde ile kaplı bu kateter endotrakeal tüp içinden geçirilerek direnç ile karşılaşılana kadar ilerletildi. Daha sonra iç kateter itilerek tıkaçın açılması sağlandı. Vücut ısısına yakın sıcaklıkta lavaj sıvısı enjektör içinden verilerek geri çekildi. Erişkin hastalarda lavaj uygulaması için 30 ml lik şırınga içine 20 ml steril salin doldurularak yapılan işlem için pediatrik yaş grubunda kullanılması gereken sıvı miktarı net değildir. Ancak yapılan çalışmalarda kullanılan yöntemler incelendiğinde genellikle olguların ağırlıklarına göre gruplanarak 3-10 ml salin ile işlemin başarılı şekilde uygulanabildiği gözlenmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada erişkin olgulardan 10 ml steril salin ile dahi yeterli miktarda materyal elde edilebildiği gösterilmiştir (78). Bu nedenle olgular ağırlıklarına göre 2 gruba ayrılarak verilecek salin miktarı belirlendi. Ağırlığı 15 kg altında olan olgulara 5 ml; 15 kg'ın üstündeki olgulara 10 ml salin verilerek tüm olgularda 2-3 ml yıkama sıvısı geri çekildi. Bu sıvılar 15 dakika içinde direkt bakı ve kültür antibiyogram çalışması için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; Bakteriyoloji laboratuvarına gönderildi.

Mikrobiyolojik inceleme yöntemleri

Alınan örnekler Ege Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı çalışanları tarafından pürülan, kanlı veya nekrotik kısım içeren endotrakeal aspirat ve bronkoalveolar lavaj örnekleri eşit miktarda steril distile su eklenip vortekslenerek emülsifiye edildi. Örnekler yoğun değil ise ek bir işlem yapılmadı. Tüm örneklerden iki preparat hazırlandı ve koyun kanlı agar (KKA), Eosin Methylen Blue (EMB) ve çukulata agar besiyerlerine kantitatif ekim yöntemi ile ekildi. Plaklar 37 °C' lik CO₂ etüvlerinde 24-48 saat süreyle enkübe edildi. Preparatlar Gram boyası ile boyanarak lökosit ve epitel sayılarının oranları hesaplandı ve Murray ve Washington Skalasına göre değerlendirildi (79). Lökositlerin içinde gözlemlenen bakteriler etken patojen olarak kabul edildi ve üreyen bu bakteriler, Gram boyası sonucu ile uyumlu ise koloni sayımı yapıldı. Bakterilerin identifikasyonları otomatize sistemler (VITEK 2 ve VITEK MS, Biomerieux®, Fransa) ve konvansiyonel biyokimyasal yöntemlerle çalışıldı. Antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon, minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) yöntemleri ve ek olarak da otomatize sistemlerle (VITEK 2 , Biomerieux, Fransa) CLSI kriterlerine göre çalışıldı (80). Hasta örnek alımı sırasında antibiyotik tedavisi altında ise enkübasyon süreleri 48-72 saate uzatıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi

Tüm veriler SPSS 16 programında incelenmiştir. Sayısal verilere ait sonuçlar ortalama $\pm$ SD; ortanca (ort.) ve sınır değerler ile sunulmuştur. Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler hesaplanırken ETA için 10⁵ cfu/ml, mini-BAL için 10⁴ cfu/ml düzeyleri eşik değer alınmış olup iki yöntem arasındaki farklılıkları incelemek için χ^2 testi kullanılmış, $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

7. BULGULAR

Bu çalışmada ventilatör ilişkili pnömoni tanısında kullanılan endotrakeal aspirasyon yöntemi ile; trakeal tüpte gelişen kolonizasyondan etkilenmeyeceği öngörülen mini-BAL yöntemi etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların % 66'sı erkek (n=27), % 34'ü kız (n=14) cinsiyette olup yaşları 2-168 ay arasında değişmekteydi ($47,2 \pm 53,6$ ay; ort. 24 ay). Hastalardan yatışlarının 1-16. günlerinde (ortalama $5,12 \pm 3,6$; ort. 3.gün) VIP ön tanısı ile örnek alınmıştır. Hastaların yoğun bakımda yatış ve ventilatörde izlem gerekçeleri Tablo-6' da özetlenmiştir.

Tablo-6 Olguların yoğun bakım yatış gerekçeleri ve almakta oldukları tedaviler	
Yatış gerekçeleri	n=41 (%)
Akciğer hastalıkları	19 (46,3)
Nöromusküler hastalıklar	5 (12,2)
Santral sinir sistemi patolojileri	5 (12,2)
Kardiyovasküler hastalıklar	3 (7,3)
İntoksikasyon	3 (7,3)
Hematolojik hastalıklar	3 (7,3)
Travma	2 (4,9)
Vaskülit	1 (2,4)
Antibiyoterapi	
Seftriakson	15 (36,6)
Piperasilin-tazobaktam + aminoglikozid veya glikopeptid kombinasyonu	15 (36,6)
Karbapenem	7 (17,1)
Seftazidim	3 (7,3)
Klaritromisin	1 (2,4)
Sedatifler	
Midazolam	35 (85,4)
Fentanyl / Morfin	35 (85,4)

Hastalar VİP açısından tetkik edildiği sırada alınan hemogram testlerinde beyaz kan hücresi düzeyi 13-25200/mm³ arasında (10287 ± 4980; ort. 9840/mm³) ve CRP düzeyi 0,10-16 mg/dl arasında (6,14 ± 0,74; ort. 6,14 mg/dl) değişmekteydi. On olguda 38° C'yi aşan ateş yüksekliği mevcuttu. Akciğer grafilerinde çoğunlukla yaygın infiltrasyon, nadiren lokalize infiltrasyon mevcuttu. Grafi görüntüsü normal olan olgu yoktu.

Bu bulgular eşliğinde hesaplanan klinik pulmoner enfeksiyon skorlamasına bakıldığında olguların ortalama CPIS skoru 6,32 ± 0,934 (5-8; ort: 6 puan) bulundu. Çoğu olguda skor 6 (n=14) ve 7 (n=14), dört olguda 8 ve dokuz olguda 5 puan hesaplandı. Her iki yöntemde üreme olan olguların skorları ile hiç üreme olmayan veya pozitif/negatif bulanana diğer grupların skorları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,575).

Olguların yatak başı seviyeleri 30°- 45° C olarak iki grupta sınıflandırılarak 25 olguda 30°C iken, 16 olguda 45°C olarak izlendi. Yatak başı seviyeleri ile üreme sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,327). Tüm olgularda profilaktik olarak antiasit kullanıldığı için değerlendirme yapılamadı.

Üreyen mikroorganizmalar

Her iki yöntem ile alınan örneklerde de benzer mikroorganizmalar üremekle birlikte üreme oranları farklı olup her iki yöntemde pozitif sonuç elde edildiğinde kültürde aynı etkenin mutlaka ürediği görüldü (Bazı hastalarda ikili üreme oldu). *Pseudomonas* ve *Klebsiella* türleri en sık saptanırken; *Acinetobacter spp* ve *S.aureus* gibi dirençli patojenlerin de özellikle ETA yöntemi ile alınan kültürlerde yüksek oranlarda üredi gözlemlendi.

ETA ile alınan örneklerde üreme varlığında koloni sayıları 10³–10⁵ cfu/ml arasında, mini-BAL ile alınan örneklerde ise 10²-10⁵ cfu/ml aralığında değişmekteydi.

Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri ve üreme oranları Tablo-7'de, etkenlerin dağılımı ise Şekil-3 ve 4'te gösterilmiştir.

Hasta no	Yaş (ay)	Cinsiyet	Tanı	Yatış günü	Antibakteriyel tedavi
1	3	E	bronşiolit	2	seftriakson
2	126	E	miyopati	1	seftriakson
3	132	E	kas distrofisi	2	seftriakson
4	32	K	SMA	1	seftriakson
5	32	K	SMA	2	seftriakson
6	84	E	ensefalit	1	seftriakson
7	10	E	bronşiolit	2	seftriakson
8	156	K	HLH	3	meropenem
9	108	E	travmatik SAK	10	pip.tazobaktam+amikasin
10	50	E	ADTK, pnömoni	2	pip.tazobaktam
11	8	E	Down sendromu	2	imipenem+amikasin
12	42	K	ependimom	2	meropenem
13	168	K	vaskülit	10	pip.tazobaktam-teikoplanin
14	2	E	BAT	16	pip.tazobaktam-teikoplanin
15	156	E	Hidrokarbon zehirlenmesi	9	pip.tazobaktam
16	5	E	Op.Truncus arteriosus	7	seftriakson
17	54	E	ADTK	5	pip.tazobaktam
18	32	K	ALL,sepsis	9	meropenem
19	7	E	SMA	3	seftriakson
20	80	K	ensefalit	10	seftazidim+amikasin
21	83	K	ensefalit	12	vankomisin+seftriakson
22	18	E	pnömoni	2	meropenem+vankomisin
23	6	K	kistik fibrozis	3	seftazidim
24	36	K	kistik fibrozis	3	pip.tazobaktam-gentamisin
25	4	K	genetik	2	klaritromisin

			sendro m,pnö moni		
26	24	E	yabancı cisim aspirasy onu	3	pip.tazobaktam
27	39	K	kök hücre nakli, kanama	3	pip.tazobaktam
28	7	E	pnömon i	3	seftriakson
29	3	K	genetik sendro m,pnö moni	10	pip.tazobaktam
30	2	K	kistik fibrozis	7	seftazidim+vankomisin
31	132	E	silah yaralan ması	6	pip.tazobaktam+kolistin
32	22	E	CP+pnö moni	7	seftriakson
33	22	E	CP+pnö moni	9	pip.tazobaktam
34	5	E	bronşiol it	3	meropenem
35	5	E	bronşiol it	5	seftriakson
36	42	E	organof osfat zehirlen mesi	5	seftriakson
37	10	E	bronkop nömoni	2	meropenem+vankomisin
38	10	E	bronkop nömoni	8	pip.tazobaktam
39	168	E	ilaç intoksik asyonu	8	pip.tazobaktam
40	3	E	bronşiol it	4	seftriakson
41	2	E	kardiyop ati	6	pip.tazobaktam+teikoplan

SMA: spinal musküler atrofi, CP: cerebral palsy, BAT: Büyük arter transpozisyonu, ADTK: araç dışı trafik kazası
HLH: hemofagositik lenfositosis

Alınan örneklerde sekresyonun niteliğinin ETA ve mini-BAL tetkikleri ile alınan örneklerde üreme olup olmaması üzerindeki etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (ETA, mini-BAL ; $p=0,777$, $p=0,766$)

Toplam 82 örnekten 28'inde her iki yöntem ile alınan örneklerde üreme olmadığı (negatif/negatif), 28'inde ise endotrakeal aspirasyon ile alınan örneklerde üreme varken mini-BAL ile alınan aspiratta üreme olmadığı (pozitif/negatif) gözlenmiştir. Geri kalan 26 örnekte ise her iki yöntem ile de üreme olmuştur (pozitif/pozitif). ETA ile alınan örneğin negatif bulunduğu ancak mini-BAL ile pozitif sonuç elde edilen (negatif/pozitif) bir olgu olmamıştır (Tablo 8).

Tablo-8 Endotrakeal aspirasyon ve mini-BAL sonuçlarının karşılaştırılması				
	ETA (+) mini-BAL(+)	ETA (+) mini-BAL(-)	ETA(-) miniBAL(+)	ETA(-) mini-BAL (-)
n=örnek sayısı	26	28	-	28

Bu sonuçlar iki yöntem arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir ($p<0,001$). Mini-BAL ile yapılan çalışmalar sonucu negatif bulunan olgularda VİP olmadığı kabul edildiği için bu yöntem ile karşılaştırıldığında ETA ile örnek alma işleminin duyarlılığı % 100 iken, özgüllüğü % 50, pozitif prediktif değeri % 48 bulunmuştur (Tablo-9) .

Tablo-9 Endotrakeal aspirasyon sonuçlarının duyarlılığı, özgüllüğü , negatif ve pozitif prediktif değeri (NPD ve PPD)				
	Duyarlılık	Özgüllük	NPD	PPD

ETA $\geq 10^5$ cfu/ml	% 100	% 50	% 100	% 48
------------------------	-------	------	-------	------

İşlemler sırasında en sık gelişen komplikasyon; oksijen saturasyon seviyesinde izlenen kısa süreli düşüştür. Olguların % 27'sinde (11/41) gözlenen bu durum geçici olup işlemin sonlandırılması ardından oksijenizasyon ile düzelmiştir. Ancak kafa travması nedeniyle entübe olarak izlenen bir olguda mini-BAL işlemi sonrasında mukus tıkaçı nedeniyle gelişmiş olabileceği düşünülen atelektazi gözlenmiştir. Pozitif basınçlı ventilasyon ve postural drenaj ardından saatler içerisinde atelektatik alanda açılma izlenmiştir.

8. TARTIŞMA

Çalışmanın yürütüldüğü Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde çalışma süresi boyunca toplam 397 hasta izlenmiş olup, bu hastalarda ventilatör kullanım oranı 0,61 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi (RSHM) Başkanlığı tarafından 2010 yılında yayınlanan verilere göre üniversite hastaneleri çocuk yoğun bakım ünitelerinde ventilatör kullanım oranı ortalaması 0,32 olup çalışmamızın yürütüldüğü yoğun bakım ünitesinde 0,61'e ulaşan kullanım oranının % 50-75 persentil aralığında olduğunu göstermektedir (19). Endotrakeal aspirat örneklerinde üreme sonuçlarına dayanarak kaydedilen verilere göre hesaplanan ventilatör ilişkili pnömoni hızı ise 21,5/1000 hasta günüdür. Bu sonuç RSHM verileri ile karşılaştırıldığında % 75-90 persentil aralığındadır .

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde VIP tanısına yönelik solunum yolu örnekleme için genellikle endotrakeal aspirasyon yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntem öncelikle uygulama kolaylığı nedeniyle tercih edilmektedir. Nadir durumlarda bronkoscopi yapılması gereken olgularda bronkoskopik örnekleme yöntemleri kullanılmakta ve bu yol ile alınan örnekler çeşitli

mikroorganizmaların (bakteriler, mantarlar, virüsler, parazitler) varlığının gösterilmesini sağlamaktadır. Ancak oldukça invaziv ve kritik hasta çocuk izlemi açısından riskli olan bu yöntemin uygulaması özellikle de sürveyans çalışmaları için uygun değildir. Aynı zamanda endotrakeal aspirasyon ile elde edilen sonuçların çoğunlukla yoğun bakım florası ile kontamine olan solunum yolu ve ventilatör ekipmanlarına ait etkenler olduğu düşünüldüğünden daha hassas bir tanısal test arayışına gidilmiştir. Tüm dünyada uygulama kolaylığı, ucuz olması ve solunum yolu ve ekipmanların kolonizasyonundan etkilenmediği öngörüldüğü için tercih edilen mini-BAL yöntemi bu çalışma ile kullanıma alınmıştır. Ülkemizde bu konuda çocuk yoğun bakım ünitelerinde mini-BAL kullanımına yönelik yayınlanmış herhangi bir çalışmaya rastlanmadı.

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında özellikle klinik ve laboratuvar tanı kriterlerinin karşılanmadığı durumlarda endotrakeal aspirat örneğinde üreme var iken mini-BAL tekniği ile alınan örnekte üreme olmaması, izlemde tedavi seçimi ve uygulama süresi açısından yön gösterici olmaktadır. Bu çalışmada da her iki yöntem ile alınan örnekler karşılaştırılmıştır.

Hastalarda örnek alınırken sorumlu klinisyenin kararı gözönünde bulundurulmuştur. Öncelikle sekresyonlarda değişiklik gözlenen ve CDC kriterlerine göre VİP geliştiği düşünülen olgulardan örnek alınmıştır. Her olgu için CPIS hesaplanarak kaydedilmiş ve olguların büyük çoğunluğunda (n=32) bu skor 6 puan ve üzerinde bulunmuştur. Her iki yöntemde üreme olan olguların skorları ile hiç üreme olmayan veya pozitif/negatif bulunan diğer grupların skorları arasında anlamlı fark yoktur. Dolayısıyla çalışmada bronkoskopi gibi duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir yöntem kullanılmadığı için klinik pulmoner enfeksiyon skorunun tanısal değeri ile ilgili bir sonuca varılamayacağı düşünülmüştür.

Çalışmaya alınan hastaların yoğun bakım ve entübasyon gerekçeleri incelendiğinde altta yatan hastalık grupları ile üreme sonuçları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,875$). Ancak özellikle kistik fibrozis tanılı 3 olguda mini-BAL yöntemi ile alınan örneklerde de pozitif sonuç elde edilmesi; büyük olasılıkla alt solunum yollarının da patojen mikroorganizmalarla kolonize olması ile ilişkili gibi görünmektedir. Yine her iki yöntemde de pozitif sonuç elde edilen olgulardan örnek alınma zamanı (<48 saat veya >5 gün) özellik göstermese de bu olguların yoğun

bakım izlemi öncesinde uzun süreli hastane yatışlarının olması VİP tanısı için önemli olan bu süreçte mini-BAL yönteminin de mutlak özgüllükte olmadığını düşündürmektedir. Bu durum immun süpresyon ya da uzun süreli ventilasyon varlığında alt solunum yollarının da kolonize olması ile açıklanabilir.

Aspirasyon ve lavaj örneklerinde üreyen mikroorganizmalar tüm dünyada yoğun bakım ünitelerinde nosokomiyal enfeksiyonlarda etkili olan patojenler ile benzerlik göstermiştir. *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter spp.* organizmaların oluşturduğu *ESKAPE* grubu etkenlerin hepsi çeşitli patolojiler nedeniyle entübe edilen olguların solunum yolunda kolonize ya da VİP gelişiminde etken olarak yer almışlardır.

VİP geliştiği düşünülen olgulara genellikle tanı sırasında ampirik tedavi başlanmış ya da klinik olarak kötüleşme yok ise kültür sonuçları elde edilene kadar almakta olduğu antibiyoterapi sürdürülmüştür. Tedavide kullanılan antibiyotikler genellikle 3. kuşak sefalosporinler, geniş spektrumlu penisilin- β laktamaz kombinasyonları (Piperasilin-tazobaktam), aminoglikozidler ve glikopeptid kombinasyonları olarak kaydedilmiştir. Tüm bu tedavi seçenekleri Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları konsultasyonu ve antibiyotik onayı alınarak ve öncelikle yoğun bakımda sık karşılaşılan etkenler gözönünde bulundurularak kararlaştırılmıştır. Özellikle her iki yöntemde üremenin olduğu durumlarda, üreyen bakterinin etken olduğu düşünülerek tedavi mümkün olduğu kadar dar spektrumlu bir antibiyotik ile en kısa zamanda sonlandırılmıştır.

Çalışma sırasında major bir komplikasyon izlenmemiştir. Olguların bir kısmında gelişen kısa süreli desatürasyon ($\text{SaO}_2 \leq 90$ mmHg) benzer çalışmalarda da en sık bildirilen komplikasyondur (81-83). İşlemler sırasında aritmi, kanama, pnömotoraks görülmemiş olup bir olguda mini-BAL işlemi sonrası yoğun sekresyon nedeniyle mukus tıkaçı ile ilişkili olduğu düşünülen atelektazi gelişmiştir. Destek tedavi ile hızla düzelen bu durum dışında hiçbir hastada ventilatör parametrelerinde değişiklik yapılması gerekli olmamıştır.

İki yöntemin sonuçlarının karşılaştırıldığı bu çalışmada en önemli bulgu ETA örneğinde üreme olup ta mini-BAL yöntemi ile üreme olmayan 28 örnek mevcut iken hiçbir olguda ETA sonucunun negatif, bunun yanında mini-BAL sonucunun pozitif

olduğunun görülmemiş olmasıdır. Bu durum mini-BAL yönteminin duyarlılığının düşük olma olasılığını da düşündürse de çoğunlukla yoğun bakım florası olarak bilinen ve üst solunum yollarına temasın söz konusu olduğu ETA yöntemi ile alınan örneklerdeki üremenin yanlış pozitif olduğu düşüncesi ağır basmaktadır. Ancak tanıda altın standart olabilecek bir yöntem bulunmaması ve bu olguların CPIS değerlerinin diğer gruplardan anlamlı düzeyde farklı olmaması nedeniyle kesin bir sonuca varılamamıştır.

Literatürde çocuk hastalarda mini-BAL yöntemi ile alınan örneklerde bakteriyel etkenlerin üretilebilirliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum mini-BAL ile negatif bulunan sonuçların yanlış negatif olma olasılığını azaltmaktadır (84). Bu fikirden yola çıkarak yapılan değerlendirmede ETA için 10^5 cfu/ml, mini-BAL için 10^4 cfu/ml düzeyleri eşik değer alınarak duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler hesaplanmıştır ve iki yöntemin duyarlılığı arasında anlamlı fark olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$).

Mini-BAL ile alınan örneklerde üreme olmaması her ne kadar ViP tanısını ekarte ettirmese de altın standart bir yöntemin olmaması ve benzer çalışmalarda hastalığı tanımada yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle ETA yönteminin özgüllük ve duyarlılığının değerlendirmesinde mini-BAL sonuçları temel alınmıştır. Bu noktadan yola çıkarak yapılan çalışmada ETA ile örnek alma işleminin duyarlılığı % 100 iken, özgüllüğü % 50, pozitif prediktif değeri % 48 bulunmuştur.

Öncelikle rutin uygulamada kullanılan endotrakeal aspirasyon yöntemi ile alınan örneklerle bakıldığında üreyen mikroorganizmaların koloni sayılarının 12 olguda (% 29) eşik değer kabul edilen seviyenin (10^5 cfu/ml) altında olması alınan çoğu örnekte üreyen mikroorganizmanın etken olmayabileceğini düşündürülebilir. Ancak hastaların tümünün antibiyotik kullanıyor olması, her ne kadar bu durumda enkübasyon süresi uzun tutulsa da düşük koloni sayıları ile üremeye neden olmuş olabilir. Her koşulda üreme varlığı tedavi kararını etkilemekte ve tedavi sürdürülmek durumunda kalınmaktadır.

Bu nedenle mini-BAL yöntemi ile üreme olmayan olgulardan alınan ETA örneklerinden elde edilen koloni sayıları irdelenmiştir. Çünkü eşik değer altındaki üremelerin kolonizasyon olduğu varsayılırsa daha hassas bir yöntemi kullanma gereği doğmadan düşük koloni sayılarındaki sonuçların kolonizasyon kabul

edilebileceği öngörülebilir. Ancak sonuçlar karşılaştırıldığında mini-BAL yöntemi ile üreme olmayan olgularda ETA ile alınan örneklerde 10^4 cfu/ml düzeyinde ve altında üreme varlığının % 42 oranında olması, yani bu olguların büyük çoğunluğunda $>10^5$ cfu/ml üreme görülmesi ve anlamlı sayılması bu öngörünün yanıltıcı olabildiğini göstermiştir. Düşük koloni sayısı ile üreme varlığı, üreme yokluğu ile aynı sonucu ifade etmemektedir.

Ülkemizde çocukluk çağında ventilatör ilişkili pnömoniye yönelik tanısal yöntemlerin karşılaştırıldığı yayınlanmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak erişkin hastalar ile yapılan iki çalışmadan biri Gülhane Askeri Tıp Akademisi Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı tarafından yürütülmüş olup erişkin hastalarda VIP tanısında ETA ve mini-BAL yöntemlerinin sonuçları karşılaştırılmıştır. 30 hastadan eşzamanlı olarak alınan örnekler ile yapılan bu çalışmada her iki yöntemin sonuçları arasında pozitif korelasyon olmadığı, ETA ile alınan örneklerde kontaminasyon oranlarının çok yüksek olması nedeniyle kontaminasyon oranları düşük ve bununla birlikte bakteriyel etkenleri üretme olasılığı yüksek olan mini-BAL yönteminin tercih edilebileceği sonucuna varılmıştır (85). Bir diğer çalışmada ise Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları yoğun bakım ünitesinde immünsüpresif hastalarda BAL ve mini-BAL yöntemlerinin etkinlikleri karşılaştırılmış ve iki yöntem arasında güçlü bir pozitif korelasyon varlığı nedeniyle daha az invaziv ve uygulaması kolay olan mini-BAL'ın bronkoalveolar lavaj yöntemine eşdeğer kabul edilebileceği bildirilmiştir (86).

Dünyada bu alanda yapılan çalışmalara bakıldığında ise benzer şekilde planlanmış bir çalışmada travma sonrası yoğun bakım ünitesinde entübe olarak izlenen erişkin hastalarda 8 ay süreyle izlemde VIP geliştiği düşünülen durumlarda ETA ve BAL ile örnek alınarak sonuçları karşılaştırılmıştır. ETA ile alınan örneklerdeki üreme sonuçlarının 10^5 cfu/ml ya da 10^4 cfu/ml eşik değerinde pozitif kabul edildiği iki durumda da yöntemin duyarlılığı sırasıyla % 90, % 95; özgüllüğü ise % 68, % 58 oranında bulunmuştur. Negatif prediktif değer % 87 ve % 92 seviyesine ulaşırken pozitif prediktif değer % 75 ve % 70 olarak bulunmuş ve ETA ile alınan örneklerin % 30-40 oranında aşırı tanıya yol açabildiği gösterilmiştir (87). Tanıda bu düzeyde değişiklik olması uygunsuz antibiyotik kullanımı, direnç gelişimi ve hastane enfeksiyonlarına yatkınlık için risk oluşturmaktadır.

Günümüzde ventilatör ilişkili pnömoni tanısına yönelik kriterler belirlenmiş olsa da kesin tanı için altın standart sayılabilecek bir yöntem yoktur. Akciğer biyopsi dokusunda, otopsi örneklerinde etkenin gösterilmesi altın standart olsa da biyopsi işleminin zorluğu ve otopsi ile gösterilen etkenin sadece geriye dönük bilgi vermesi değerini düşürür. Etkenin kandan veya plevral sıvıdan izolasyonu da çok nadirdir. Bu nedenle solunum yolu ile örnekleme tek seçenek gibi durmaktadır. En iyi ve en kolay sonuca ulaşmak için bronkoskopik teknikler ile non-bronkoskopik tekniklerin karşılaştırıldığı çalışmaların yanısıra non-bronkoskopik tetkiklerin de kendi içlerinde karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Bu alanda yapılmış en geniş kapsamlı çalışma Fagon ve arkadaşlarının 413 hasta ile yürüttükleri çok merkezli, randomize çalışmadır. Klinik kriterlerin ve ETA yöntemi ile alınan örneklerin değerlendirilmesi yolu ile izlenen hastaların invaziv yöntemler olan BAL ve korumalı fırçalama tekniği ile izleme alınan hastalar ile sonuçlarının karşılaştırıldığı bu çalışmada invaziv grupta organ disfonksiyonu ve erken ölümlerde azalma, daha az miktarda antibiyotik kullanım oranları olduğu görülmüştür (88).

Bu olumlu sonuçlara rağmen invaziv işlemler günlük kullanımda tercih edilmemiştir ve sonuç olarak mini-BAL, korumalı fırçalama tekniği, kör bronşiyal örnekleme gibi daha az invaziv işlemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler kullanılarak yapılan çalışmaların meta analizinde çalışma dizaynı sırasında hasta seçiminden kaynaklanan önemli taraflılıklar olduğu görülmüştür. Çoğu çalışmada VIP tanı kriterlerinin karşılanmadığı durumlarda dahi hastalardan örnek alınmasının önyargılı sonuçlara ulaşılmasına neden olduğu gözlenmiştir (89). Fujitani ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir meta analiz çalışmasında ise farklı kateterler kullanılarak uygulanan non-bronkoskopik teknikler karşılaştırılmış ve elde edilen sonuçlara bakıldığında kateter ile lavaj uygulanan alanın enfekte olmaması durumunda yanlış negatif sonuçlar elde edilebileceği vurgulanmıştır (90). Yine benzer şekilde Shorr ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 628 hastayı kapsayan 4 çalışma irdelenmiş ve antibiyotik kullanım oranları farklılık gösterse de invaziv ve invaziv olmayan yöntemler ile izlenen hastaların mortalite oranları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (91). Son olarak 2012 yılında yayınlanan Cochrane meta analiz çalışmasında randomize kontrollü olarak dizayn edilmiş olan 5 çalışmanın sonuçları karşılaştırılmış ve invaziv tanısal yöntemlerin kullanıldığı gruplarda mortalitede bir düşüş sağlandığı gösterilememiştir. Aynı zamanda gruplar arasında mekanik

ventilasyon süresinde ve yoğun bakım yatış süresinde uzama ile antibiyotik değişikliği gibi değişkenler arasında da farklılık olmadığı bildirilmiştir (92).

Araştırmanın konusu olan bu non-bronkoskopik teknikler her ne kadar invaziv tekniklere eşdeğer bulunsa da altın standart olmamaları nedeniyle endotrakeal aspirasyon yöntemi halen birçok merkezde ve çalışmada uygulama kolaylığı ve ucuzluğu sayesinde kullanım alanı bulmaktadır. Cook ve Mandell' in yayınladığı bir derlemede endotrakeal aspirasyon ile yapılan ve 10^5 ya da 10^6 cfu/ml eşik üreme değerlerinin temel alındığı çalışmalar irdelenmiş ve açık biyopsi, korumalı fırçalama tekniği, kan kültürleri veya plevral sıvıda üreme varlığının altın standart kabul edildiği bu çalışmalarda 600 hastadan elde edilen sonuçlarda çok fazla çeşitlilik olması genelleme yapmak için yetersiz bulunmuştur (52).

Diğer bir çalışmada Wood ve arkadaşları bronkoskopik fırçalama, bronkoalveolar lavaj yöntemlerini altın standart kabul ederek her iki yöntemi hem kendi içinde hem de kör bronşiyal fırçalama ve endotrakeal aspirasyon yöntemleri ile karşılaştırmışlardır. Toplam 90 travma hastası ile yürütülen bu çalışmada ETA için kalitatif olarak plakların yarısından fazlasında koloni görülmesi, BAL için 10^4 cfu/ml, kör bronşiyal fırçalama için 10^3 cfu/ml ve bronkoskopik fırçalama için 10^3 cfu/ml üremenin anlamlı kabul edildiği durumlarda yöntemler arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (93).

Çocukluk çağında VIP tanısında erişkinler ile benzer kriterler kullanılsa da teknik ve girişimsel zorluklar nedeniyle çok daha az sayıda çalışma mevcuttur. Sachdev ve arkadaşlarının 30 hasta ile yaptıkları bir çalışmada bronkoskopik BAL yöntemi standart kabul edilerek ETA, mini-BAL ve kör bronşiyal örnekleme teknikleri ile elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır (Tablo 10). Pozitif üreme için kabul edilen eşik değerler BAL, ETA, kör bronşiyal örnekleme ve mini-BAL için sırasıyla 10^4 cfu/ml, 10^5 cfu/ml, 10^4 cfu/ml, 10^3 cfu/ml düzeyinde olup karşılaştırma sonucu kör bronşiyal örnekleme bronkoskopik BAL ardından gelen en güvenilir yöntem olarak sunulmuştur. Bu yöntemi % 96 duyarlılık ve % 80 özgüllük değeri ile mini-BAL izlemiştir (81).

Biri daha sonra aynı araştırmacılar tarafından yapılan iki çalışmada ise araştırmacılar mini-BAL yönteminin çocuklarda VIP tanısında etkeni gösterme başarısını ortaya koymuşlardır (83,94). Contreras ve arkadaşlarının klinik olarak VIP

geliştiği düşünölen olgular ile kontrol grubu olarak seçilen olgulardan ETA örnekleri alarak sonuçlarını değerdendirdikleri bir çalışmada ise 10^6 cfu/ml eşik değerin üzerinde üreme olan olgularda yöntemin duyarlılığı ve özğüllüğü sırasıyla % 88 ve % 70; negatif ve pozitif prediktif değeri ise sırasıyla % 79 ve % 82 olarak bildirilmiş ve yöntemin bu eşik değeri üzerinde güvenilir olduğu belirtilmiştir (95) (Tablo 10).

Endotrakeal aspirasyon işleminin yanısıra non-invaziv yöntemler arasında yer alan fırçalama tekniği ve bronkoskopik lavaj ile elde edilen sonuçların postmortem biyopsi örnekleri ile karşılaştırıldığı diğer önemli bir çalışmada Labeene ve arkadaşları 15 aylık izlem sürecinde VIP geliştiği düşünölen olgulardan alınan örnekleri değerdendirmişlerdir. Bu çalışmadan elde edilen önemli sonuçlardan biri, pürölan sekresyon varlığının özgül olmadığı ve akciğer enfeksiyonu olmayan olguların % 50'sinde dahi gözlenmiş olduğudur. Tarafımızdan yürütölen çalışmada da benzer şekilde sekresyonların niteliğinin ETA ve mini-BAL tetkikleri ile alınan örneklerde üreme olup olmaması üzerindeki etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (ETA, mini-BAL ; $p=0,777$, $p=0,766$).

Labenne ve ark.larının yaptığı bu çalışmaya ait ikinci önemli bir sonuç ta benzer şekilde ETA yönteminin bakteriyel pnömoni tanısında duyarlılığı yüksek olsa da (% 93), özğüllüğünün çok düşük (% 41) bulunmasıdır. Korumalı fırçalama ve BAL yöntemlerinde ise sonuçlar eşik değeri göre farklılık göstermiştir (Tablo 10). Eşik değeri korumalı fırçalama tekniği ile 10^3 cfu/ml, BAL ile elde edilen örneklerde ise 10^4 cfu/ml olarak belirlendiğinde her iki yöntem ile de sırasıyla % 95, % 88 gibi yüksek özğüllük oranlarına ulaşıldığı gözlenmiş ve bu yöntemlerin çocukluk çağında VIP tanısında yeterli ve özgül olduğu sonucuna varılmıştır. 17 olguda bu sonuçlar postmortem histopatolojik incelemeler ile karşılaştırıldığında non-bronkoskopik BAL ile elde edilen sonuçların % 100 uyumlu olduğu bildirilmiştir (59).

Diğer bir çalışmada çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda VIP geliştiği düşünöldüğünde ETA örneklerinde pozitif sonuç bulunan olgulardan alınan mini-BAL örnekleri ile yapılan değerdendirmede ETA ile elde edilen sonuçların duyarlılığının yüksek ancak özğüllüğünün çok düşük (sırasıyla % 90, % 40) olduğu, mini-BAL ile alınan sonuçların ise 10^3 cfu/ml eşik değeri üzerinde % 60 duyarlılık ve % 75 özğüllük gösterdiği bildirilmiştir (65).

Bu konuda yapılan erişkin çalışmalar üzerine yapılan bir başka inceleme yazısında otopsi sonuçları ile ETA, bronkoskopik ve bronkoskopik olmayan BAL ve korumalı fırçalama tekniği ile alınan sonuçlar karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllüklerinin sırasıyla ETA için % 31-69; % 55-100, bronkoskopik BAL için % 11-90; % 43-100, bronkoskopik olmayan BAL için % 16-63; % 76-100, korumalı fırçalama tekniği için % 24-81; % 50-95 oranlarında bulunduğu belirtilmiştir (55).

Erişkin ya da çocukluk çağında yapılan bu çalışmaların sonuçlarına bakıldığında çalışmamızda ETA kültürleri ile alınan sonuçların özgüllüğü çok düşük bulunmuştur. Bu sonucun altında yatan önemli bir neden de sonuçların otopsi ile elde edilebilecek histopatolojik inceleme gibi standart kabul edilen bir yöntemle karşılaştırılmamış olmasıdır. Mini-BAL ile alınan örneklerin kültüründe üreme olmayan olgularda gerçekte ventilatör ilişkili pnömoni olmadığı öngörüsünden yola çıkarak yapılan değerlendirmede ETA yöntemi ile pozitif bulunan sonuçların yanlış pozitif olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak iki yöntem arasında belirgin fark olduğu gösterilmiştir. Bu fark özellikle ventilatör ilişkili pnömoni geliştiği düşünülen olgularda klinik ve laboratuvar bulgular güçlü değilse yön gösterici olmaktadır. ETA ile alınan örneklerde pozitif sonuç olsa da mini-BAL ile alınan örnek negatif ise üreyen mikroorganizmanın etken değil de kontaminasyon olabileceği düşünüldüğünden hastanın klinik durumu izin verdiği sürece ampirik tedavi mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmakta ya da spektrumu daraltılmaktadır.

Bu çalışma ile çocukluk çağında ventilatör ilişkili pnömoni tanısında mini-BAL gibi invaziv olmayan bir yöntemin halen kullanımda olan ETA yöntemine göre daha özgül ve benzer şekilde uygulaması kolay ve kullanılabilir bir yöntem olduğu ortaya konmuştur.

Tablo-10 Çocuk yoğun bakım ünitelerinde ventilatör ilişkili pnömoni tanısına yönelik yapılan						
Yazar	Hasta sayısı (n)	Referans yöntem (eşik değer)	Yön temler	Eşik değerler	NPD	

Sachdev ve ark,2010 (81)	30	BAL (10^4 cfu/ml)	ETA KBÖ mini-BAL	10^5 cfu/ml 10^4 cfu/ml 10^3 cfu/ml	73 83 92,5	8
Contreras ve ark, 2011 (95)	43	Klinik tanı	ETA	10^6 cfu/ml	79	
Labenne ve ark, 1999 (59)	103	Klinik tanı, plevral sıvıda üreme, ETA ile aynı etkenin varlığı, histopatolojik değişiklik, dokuda üreme (10^4 cfu/ml)	KBÖ BAL	10^3 cfu/ml 10^4 cfu/ml	- -	
Gauvin ve ark, 2003 (65)	30	Klinik tanı	BAL ETA	10^3 cfu/ml -	79 89	
Yildiz ve ark,2013	41	Klinik tanı ve mini-BAL da üreme (10^4 cfu/ml)	ETA	10^5 cfu/ml	100	
MV: Mekanik ventilasyon, ETA: endotrakeal aspirasyon, KBÖ: kör bronşiyal örnekleme, mini-BAL: mini bronkoalveolar lavaj, NPV: negatif prediktif değer, PPD: pozitif prediktif değer						

9. SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya yoğun bakım ünitesinde primer akciğer hastalıkları, nöromusküler hastalıklar, santral sinir sistemi patolojileri, kardiyovasküler hastalıklar intoksikasyon, hematolojik hastalıklar, travma ve vaskülit tanılarıyla mekanik ventilatör desteği alan toplam 41 hasta alındı.
- 2) Yatışlarının 1-16. günlerinde (ortalama $5,12 \pm 3,6$; ort. 3.gün) klinik ve laboratuvar bulguları ışığında VİP geliştiği düşünülerek ETA ve mini-BAL yöntemleri ile toplam 82 örnek elde edildi.
- 3) Olguların CPIS skoru ortalama $6,32 \pm 0,934$ (5-8; ort: 6 puan) bulundu. Her iki yöntemde üreme olan olguların skorları ile hiç üreme olmayan veya pozitif/negatif bulunan diğer grupların skorları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,575$).
- 4) Çalışmaya alınan hastaların yoğun bakım ve entübasyon gerekçeleri incelendiğinde altta yatan hastalık grupları ile üreme sonuçları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,875$).
- 5) Yatak başı seviyeleri ile üreme sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,327$).
- 6) Her iki yöntem ile alınan örneklerde de benzer mikroorganizmalar üremekle birlikte üreme oranları değişiklik göstermektedir. Her iki yöntemde pozitif sonuç elde edildiğinde kültürde aynı etkenin mutlaka ürediği görülmüştür (Bazı hastalarda ikili üreme olmuştur). *Pseudomonas* ve *Klebsiella* türleri en sık

saptanırken; *Acinetobacter spp* ve *S.aureus* gibi dirençli patojenler de özellikle ETA yöntemi ile alınan kültürlerde yüksek oranlarda üremiştir.

- 7) ETA ile alınan örneklerde üreme varlığında koloni sayıları 10^3 – 10^5 cfu/ml arasında, mini-BAL ile alınan örneklerde ise 10^2 - 10^5 cfu/ml aralığında değişmektedir.
- 8) Sekresyonların niteliğinin ETA ve mini-BAL tetkikleri ile alınan örneklerde üreme olup olmaması üzerindeki etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (ETA, mini-BAL ; $p=0,777$, $p=0,766$)
- 9) Toplam 82 örnekten 28'inde her iki yöntem ile alınan örneklerde üreme olmadığı (negatif/negatif), 28'inde ise endotrakeal aspirasyon ile alınan örneklerde üreme varken mini-BAL ile alınan aspiratta üreme olmadığı (pozitif/negatif) gözlenmiştir. Geri kalan 26 örnekte ise her iki yöntem ile de üreme olmuştur (pozitif/pozitif). ETA ile alınan örneğin negatif bulunduğu ancak mini-BAL ile pozitif sonuç elde edilen (negatif/pozitif) bir olgu olmamıştır.
- 10) Bu sonuçlar iki yöntem arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir ($p<0,001$). Mini-BAL ile yapılan çalışmalar sonucu negatif bulunan olgularda VİP olmadığı kabul edildiği için bu yöntem ile karşılaştırıldığında ETA ile örnek alma işleminin duyarlılığı % 100 iken, özgüllüğü % 50, pozitif prediktif değeri % 48 bulunmuştur.
- 11) Çalışma sürecinde en sık gelişen komplikasyon; oksijen saturasyon seviyesinde izlenen kısa süreli düşüştür. Olguların % 27'sinde (11/41) gözlenen bu durum geçici olup işlemin sonlandırılması ardından oksijenizasyon ile düzelmiştir. İşlemler sırasında aritmi, kanama, pnömotoraks

görülmemiş olup bir olguda mini-BAL işlemi sonrası yoğun sekresyon nedeniyle mukus tıkaçı ile ilişkili olduğu düşünülen atelektazi gelişmiştir. Destek tedavi ile hızla düzelen bu durum dışında hiçbir hastada ventilatör parametrelerinde değişiklik yapılması gerekli olmamıştır.

- 12) Tedavide kullanılan antibiyotikler genellikle 3. kuşak sefalosporinler, geniş spektrumlu penisilin- β laktamaz kombinasyonları (Piperasilin-tazobaktam), aminoglikozidler ve glikopeptid kombinasyonları olarak kaydedilmiştir. Özellikle her iki yöntemde üremenin olduğu durumlarda, üreyen bakterinin etken olduğu düşünülerek tedavi mümkün olduğu kadar dar spektrumlu bir antibiyotik ile en kısa zamanda sonlandırılmıştır.

10. EKLER

10.1 ETİK KURUL ONAYI

10.2 OLGU RAPOR FORMU

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

23.02.2012

Sayı : B.30.2.EGE.0.20.05.03/0Y/ 368/252
Karar No: 12-2/12

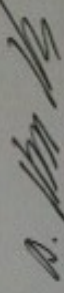
Sayın
Uzm. Dr. Başak YILDIZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Kurulumuza başvururunu yaptığınız " Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ventilator İlişkili
Pnömonilerde Transtrakeal Aspirasyon ve mini-BAL Yöntemlerinin Karşılaştırılması ve
Antibiyotik Kullanım Oranları Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi. / VIP-78 " konulu
araştırmanıza ilişkin Kurulumuz karar ekte sunulmaktadır.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreli aşması
durumunda Yıllık Bildirimlerin, 7 gün içinde Ciddi Advers Olay Bildirimlerinin, bilimsel tarifi ve Sonuç
Raporunun Kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar tarih ve
sayısı bildirilerek (Etik Kurul Bilgilendirme Formu ekinde) yapılması gerekmektedir.

Başvuru dosyası kapsamında, araştırma güncellenen bilimsel Araştırma Proje Fonu tarafından
karşılanacağına ilişkin sunulmuş bulunan belge doğrultusunda, araştırmanın desteklenmesine dair
belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve sonuç içinde bu belgenin Kurulumuza iletilmesi
gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. Kaan KAVAKLI
Başkan

EK: İlgili Etik Kurul Kararı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Ermenek Arkadaş Cad. 35100 Bornova / 35100 BURNOVA
Tel:0 232 360 4219 - 373 78 61 Fax: 0232 360 21 34
e-mail: iletisim@ege.edu.tr www.ege.edu.tr

HCO3.....	
Sekresyon niteliği:	
ETA □ direkt bakı:	Üreme:
miniBAL □ direkt bakı	Üreme

11. TÜRKÇE ÖZET

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ TANISINDA ENDOTRAKEAL ASPIRASYON VE MİNİ-BAL YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş ve amaç :

Çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonları, sepsis, travma, santral sinir sistemi enfeksiyonları, koma ve benzeri birçok nedenle hastalara solunum desteği verilmesi gerekebilmektedir. Mekanik ventilator ile izlemin herhangi bir evresinde gelişen akciğer enfeksiyonuna “Ventilatör ilişkili Pnömoni” (VİP) adı verilir. Tanıda altın standart olarak kabul edilebilecek bir yöntem olmadığı için erişkin olgular ile yapılmış bir çok çalışmada bronkoskopik bronkoalveolar lavaj (BAL), mini BAL, korumalı fırçalama tekniği, endotrakeal aspirasyon (ETA) gibi yöntemler karşılaştırılmıştır. Ancak çocuklarda bu konuda yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır ve sonuçta altın standart olabilecek bir yöntem gösterilememiştir.

Bu çalışmada amaç öncelikle çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların izleminde ventilatör ilişkili pnömoni tanısında kullanılan non-invaziv iki yöntemin (ETA ve mini-BAL) sonuçlarını karşılaştırılmak, mini-BAL yönteminin VİP tanısında kullanılabilirliğini ortaya koymak ve tanı ve tedaviye yön göstererek akılcı antibiyotik kullanımı ilkelerinin uygulanabilirliğini artırmaktır.

Yöntem:

Bu prospektif çalışma Mart 2012 – Mart 2013 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na ait 8 yataklı Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılarak mekanik ventilatör izlemine alınan olguların katılımı ile sağlanmıştır. Olguların izleminin 48.saatinden sonra ventilatör ilişkili pnömoni geliştiği düşünülen durumlarda ya da akciğer enfeksiyonu nedeniyle entübe edilen olgularda 48 saatten önce olsa da etkeni göstermek amacıyla

endotrakeal aspirat örneği alındığı durumlarda olgular çalışmaya katılmışlardır. Toplam 41 olgudan aynı gün içinde ETA ve mini-BAL ile örnek alınmış ve bu örnekler Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bakteriyoloji laboratuvarında incelenmiştir.

Bulgular:

Çalışmaya katılan hastaların % 66'sı erkek (n=27), % 34'ü kız (n=14) cinsiyette olup yaşları 2-168 ay arasında değişmekteydi ($47,2 \pm 53,6$ ay; ort. 24 ay). Hastalardan yatışlarının 1-16. günlerinde (ortalama $5,12 \pm 3,6$; ort. 3.gün) VİP ön tanısı ile örnek alınmıştır. Klinik bulgular eşliğinde hesaplanan klinik pulmoner enfeksiyon skorlamasına bakıldığında olguların ortalama CPIS skoru $6,32 \pm 0,934$ (5-8; ort: 6 puan) bulundu. Her iki yöntemde üreme olan olguların skorları ile hiç üreme olmayan veya pozitif/negatif bulunan diğer grupların skorları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,575$). Toplam 82 örnekten 28'inde her iki yöntem ile alınan örneklerde üreme olmadığı (negatif/negatif), 28'inde ise endotrakeal aspirasyon ile alınan örneklerde üreme varken mini-BAL ile alınan aspiratta üreme olmadığı (pozitif/negatif) gözlenmiştir. Geri kalan 26 örnekte ise her iki yöntem ile de üreme olmuştur (pozitif/pozitif). ETA ile alınan örneğin negatif bulunduğu ancak mini-BAL ile pozitif sonuç elde edilen (negatif/pozitif) bir olgu olmamıştır. Bu sonuçlar iki yöntem arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir ($p<0,001$). Mini-BAL ile yapılan çalışmalar sonucu negatif bulunan olgularda VİP olmadığı kabul edildiği için bu yöntem ile karşılaştırıldığında ETA ile örnek alma işleminin duyarlılığı % 100 iken, özgüllüğü % 50, pozitif prediktif değeri % 48 bulunmuştur. İzlemde kısa süreli desatürasyon ve bir olguda mukus tıkaçı ile geliştiği düşünülen geçici atelektazi dışında önemli bir komplikasyon olmamıştır.

Sonuç:

Bu çalışma ülkemizde bu alanda çocuk olgular ile yapılan ilk çalışma olmakla birlikte çocukluk çağında ventilatör ilişkili pnömoni tanısında mini-BAL gibi invaziv olmayan bir yöntemin halen kullanımda olan ETA yöntemine göre daha hassas ve benzer şekilde uygulaması kolay ve kullanılabilir bir yöntem olduğunu göstermiştir. Ancak VİP tanısında altın standart bir yöntemle ulaşmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: endotrakeal aspirasyon, mini-bronkoalveolar lavaj, ventilatör ilişkili pnömoni, çocuk

12. İNGİLİZCE ÖZET

ABSTRACT

COMPARISON OF ENDOTRACHEAL ASPIRATE AND MINI-BRONCHOALVEOLAR LAVAGE IN THE DIAGNOSIS OF VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA IN A PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT

Background and Aims:

There are several reasons for respiratory support in childhood known as respiratory infections, sepsis, trauma, central nervous system infections and coma. Ventilator associated pneumonia is defined as pneumonia occurring in any period of mechanical ventilation and hence there is no diagnostic method known as gold standard many adult studies are conducted to compare bronchoscopic bronchoalveolar lavage (BAL), mini BAL, protected bronchial brushing, quantitative endotracheal aspiration (ETA) techniques. But there are limited number of studies in pediatric population and no diagnostic test presented as gold standard.

Main purpose of this study is to compare two non-invasive diagnostic methods (ETA and mini-BAL) used in diagnosis of ventilator associated pneumonia, utility of mini-BAL in pediatric intensive care unit and also to guide diagnosis and treatment to enhance the use of antimicrobial stewardship programs.

Material and methods:

This prospective study was conducted between March 2012 and March 2013 with patients on mechanical ventilation in 8 bedded Pediatric Intensive Care Unit at Ege University Children's Hospital. Endotracheal aspiration and mini-BAL were performed in case of developing VIP after 48 th hours of ventilation or to show causative agent in pneumonia even in 48 hours of follow up. 41 patients had suspected VAP and specimens were collected with both methods, quantitative

cultures were obtained and examined in Ege University Department of Diagnostic Microbiology, Bacteriology Laboratory.

Results:

Twenty-seven of patients (66%) enrolled to the study were male and 14 were female (34%). The mean age of study subjects was $47,2 \pm 53,6$ months and varied between 2 and 168 months of ages. Respiratory specimens were obtained between first and sixteenth days of follow up (mean: $5,12 \pm 3,6$ th day). Clinical pulmonary infection scores (CPIS) calculated according to clinical and laboratory findings varies between 5 and 8 with a mean value of $6,32 \pm 0,934$. There was no differences between CPIS scores of patients who had positive/positive, positive/negative or negative/negative results with both diagnostic methods ($p=0,575$). A total of 28 in 82 specimens taken with both methods were negative/negative; 28 had positive result with ETA and a negative result with mini-BAL and both results were negative in 26 specimens. There was no patient from whom respiratory specimen culture was negative with ETA and positive with mini-BAL. These results imply that there is a significant difference between two diagnostic methods ($p<0,001$).

Negative mini-BAL results are recognized as absence of VIP, therefore ETA results were compared with this method and its sensitivity, specificity and positive predictive value were 100%, 50% and 48% respectively. There are no complications except transient desaturation and a temporary atelectasis which was possibly developed due to mucoid plug and passed within hours.

Conclusion:

To our knowledge this is the first study on diagnosis of VIP conducted in our country. The study revealed that a non-invasive diagnostic method; mini-BAL seems as an easy usable and more sensitive in comparison with ETA which is still in use in the unit. But there is a need for more studies to achieve a gold standard in diagnosis of VIP.

Key-words: endotracheal aspiration, mini bronchoalveolar lavage, ventilator associated pneumonia,child

13. KAYNAKLAR

1. Strausbaugh L. Nosocomial respiratory infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R,eds. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2000.p.3020-3027
2. Corley DE, Kirtland SH, Winterbauer RH, et al. Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologists: analysis of a gold standard. *Chest* 1997;112:458-465.
3. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1878-1888.
4. Rouby JJ, Martin De Lassale E, Poete P, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1059-1066.
5. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest* 1997;112:445-457.

6. Craven DE, [Chroneou A](#), [Zias N](#), [Hjalmarson KI](#). Ventilator-associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest* 2009;135(2):521-528.
7. Wright ML, Romano MJ. Ventilator-associated pneumonia in children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2006;17:58-64.
8. Koenig SM, Truitt JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:637-657.
9. Soto GJ. Diagnostic strategies for nosocomial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13:186-191.
10. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO et al. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr*. 2002;140:432-438.
11. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21:260-263.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Device-associated Events / Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) Event. 2011; 6:1-14

13. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients.

Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:343-349

14. Chastre J, Fagon JY. Ventilator associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903

15. 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.

16. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416
17. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR Recomm Rep* 1997;46:1-79
18. Becerra MR, Tantaleán JA, Suárez VJ, et al: Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC Pediatr* 2010;10:66–74

19. Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans ve Kontrol birimi. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) raporu özet veri, 2010 (www.rshh.gov.tr)

20. Elward AM, Warren DK, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients:risk factors and outcomes. *Pediatrics*. 2002;109:758 – 764.
21. Cason CL, Tyner T, Saunders S, Broome L; Centers for Disease Control and Prevention. Nurses' implementation of guidelines for ventilator-associated pneumonia from the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Crit Care*. 2007;16:28-36.
22. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:433-440.
23. Rello J, Torres A. Microbial causes of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Infect* 1996;11:24-31.
24. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, et al. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematicreview of randomised controlled trials. *Br Med J* 1998;316:1275-1285.

25. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, et al. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1729-1734.
26. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531-539.
27. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1994;20:193-198.
28. Atherton ST, White DJ. Stomach as source of bacteria colonising respiratory tract during artificial ventilation. *Lancet* 1978;2:968-969.
29. Hillman KM, Riordan T, O'Farrell SM, Tabaqchali S. Colonization of the gastric contents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1982;10:444-447.
30. Du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, Lisbon A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. *Lancet* 1982;1:242-245.
31. Donowitz LG, Page MC, Mileur BL, Guenther SH. Alteration of normal gastric flora in critical care patients receiving antacid and cimetidine therapy. *Infect Control* 1986;7:23-26.
32. Driks MR, Craven DE, Celli BR, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. *N Engl J Med* 1987;317:1376-1382.
33. Prod'homme G, Leuenberger P, Koerfer J, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as

prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;120:653-662.

34. Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. *Semin Respir Infect* 1996;11:32-53.

35. Sottile FD, Marrie TJ, Prough DS, et al. Nosocomial pulmonary infection: possible etiologic significance of bacterial adhesion to endotracheal tubes. *Crit Care Med* 1986;14:265-270.

36. Inglis TJ, Millar MR, Jones JG, Robinson DA. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol* 1989;27:2014-2018.

37. Spray SB, Zuidema GD, Cameron JL. Aspiration pneumonia; incidence of aspiration with endotracheal tubes. *Am J Surg* 1976;131:701-703.

38. Sirvent JM, Torres A, Vidaur L, et al. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000;26:1369-1372.

39. Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, et al. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;112:765-773.

40. Leal-Noval SR, Marquez-Vacaro JA, Garcia-Curiel A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 2000;28:935-940.

- 41.** Sugerman HJ, Wolfe L, Pasquale MD, et al. Multicenter, randomized, prospective trial of early tracheostomy. *J Trauma* 1997;43:741-747.
- 42.** Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey BL, Peterson VM. TEN versus TPN following major abdominal trauma: reduced septic morbidity. *J Trauma* 1989;29:916-922.
- 43.** Heyland DK, Cook DJ, Schoenfeld PS, et al. The effect of acidified enteral feeds on gastric colonization in critically ill patients: results of a multicenter randomized trial. Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med* 1999;27:2399-2406
- 44.** 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.
- 45.** Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 1981; 80:254-258.
46. Bonten MJ, Fbergmans DC, Speijer H, Stobberingh EE. Characteristics of polyclonal endemicity of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in intensive care units. Implications for infection control. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1212-1219.
47. Craven DE. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:186-187.

48. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis*. 2010;51:131-135.

49. Sachdev A, Chugh K, Sethi M, et al. Clinical Pulmonary Infection Score to diagnose ventilator-associated pneumonia in children. *Indian Pediatr* 2011;48(12):949-954.

50. Boots RJ, Phillips GE, George N, Faoagali JL. Surveillance culture utility and safety using low-volume blind bronchoalveolar lavage in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Respirology* 2008; 13: 87-96

51. Combes A, Luyt CE, Trouillet JL, et al. Controversies in ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:47-54

52. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:195-197

53. Hill JD, Ratliff JL, Parrott JC, et al. Pulmonary pathology in acute respiratory insufficiency: lung biopsy as a diagnostic tool. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;71:64-71.

54. Tasbakan S, Gurgun A, Basoglu OK, Ekren PK. Comparison of Bronchoalveolar Lavage and Mini-Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Respiration* 2011;8: 229-235.

55. Venkatachalam V, [Hendley JO](#), [Willson DF](#). The diagnostic dilemma of ventilator-associated pneumonia in critically ill children. [*Pediatr Crit Care Med*](#). 2011;12(3):286-296.

56. Torres AM, Fabregas NM, Ewig SM, et al. Sampling methods for ventilator-associated pneumonia: Validation using different histologic and microbiological references. *Crit Care Med* 2000; 28:2799-2804
57. Fabregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: Comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54:867-873
58. Rouby JJ, Rossignon MD, Nicolas MH, et al. A prospective study of protected bronchoalveolar lavage in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Anesthesiology* 1989;71:679-685
59. Labenne MM, Poyart CM, Rambaud CM, et al. Blind protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in ventilated children. *Crit Care Med* 1999; 27:2537-2543
60. Köksal N, Hacimustafaoğlu M, Celebi S, Ozakin C. Nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage for diagnosing ventilator-associated pneumonia in newborns. *Turk J Pediatr.* 2006;48(3):213-20.
61. Koumbourlis AC, Kurland G. Nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated infants: Technique, efficacy, and applications. *Pediatr Pulmonol* 1993;15:257-262
62. Grigg J, Arnon S, Silverman M. Fractional processing of sequential bronchoalveolar lavage fluid from intubated babies. *Eur Respir J* 1992; 5:727-732
63. Burmester M, Mok Q. How safe is nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage in critically ill mechanically ventilated children? *Intensive Care Med* 2001;27:716-721
64. Principi N, Esposito S. Ventilator-associated pneumonia (VAP) in pediatric intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:841-843

65. Gauvin FM, Dassa CP, Chaibou MM, et al. Ventilator-associated pneumonia in intubated children: Comparison of different diagnostic methods. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:437-443
66. Torres A, El Ebiary M, Fabregas N, et al. Value of intracellular bacteria detection in the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Thorax* 1996; 51:378-384
67. Jimenez P, Torres A, Rodriguez-Roisin R, et al. Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1989;17:882-885.
- 68.** Jain S, Khety Z. Changing antimicrobial resistance pattern of isolates from an ICU over a 2 year period. *J Assoc Physicians India* 2012;60:27-8, 33.
- 69.** Morfin-Otero R, Tinoco-Favila JC, Sader HS, et al. Resistance trends in gram-negative bacteria: surveillance results from two Mexican hospitals, 2005-2010. *BMC Res Notes*. 2012;5:277.
- 70.** Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis* 2008; 197:1089-1091.
- 71.** Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003;31:676-682.
- 72.** Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-2598.

- 73.** Fischer JE, Allen P, Fanconi S. Delay of extubation in neonates and children after cardiac surgery: impact of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2000;26:942-949.
- 74.** Raymond J, Aujard Y and the European Study Group. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:260-263.
- 75.** Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R, CDC and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2004. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep.* 53:1-36.
- 76.** Resar R, Pronovost P, Haraden C, et al. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005; 31:243-248.
- 77.** Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:1851-1858.
- 78.** Erden V, Basaranoglu G, Beycan I, Delatioglu H, Hamzaoglu NS. Reproducibility of mini-BAL culture using 10 ml or 20 ml instilled fluid. *Intensive Care Med* 2003;29:1856.

79. Washington CW, Koneman EW. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.p.17
80. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI document M100-S21. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
- 81.** Sachdev A, Chugh K, Sethi M, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in children in resource-limited setting: a comparative study of bronchoscopic and nonbronchoscopic methods. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(2):258-66.
- 82.** Alpert Be, O'Sullivan BP, Panitach HB. Nonbronchoscopic approach to bronchoalveolar lavage in children with artificial airways. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13:38-41
- 83.** Papazian L, Martin C, Meric B, et al: A reappraisal of blind bronchial sampling in the microbiological diagnosis of nosocomial bronchopneumonia. A comparative study in ventilated patients. *Chest* 1993; 103:236–242
84. Sachdev A, Chugh K, Raghunathan V, et al. Diagnosis of Bacterial Ventilator-Associated Pneumonia in Children: Reproducibility of Blind Bronchial Sampling. *Pediatric Crit Care Med* 2013;14(1):1-7
85. Artuk C, Gül HC, Mert G, et al. Comparison of endotracheal aspiration and mini-BAL culture results in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Mikrobiyol Bul* 2012 ;46(3):421-431.

86. Tasbakan MS, Gurgun A, Basoglu OK, et al. Comparison of bronchoalveolar lavage and mini-bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pneumonia in immunocompromised patients. *Respiration* 2011;81(3):229-235.
87. Mondil MM, Chang MC, Bowton DL, et al. Prospective comparison of bronchoalveolar lavage and quantitative deep tracheal aspirate in the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *J Trauma* 2005;59(4):891-895.
88. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132(8):621-630.
89. 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* 2002;166(10):1320-1325.
- 90.** 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(1):17-21.
- 91.** Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumoniae: a meta analysis. *Crit Care Med* 2005;33:46-53.

- 92.** Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD006482.
- 93.** Wood AY, Davit AJ, Ciraulo DL, et al. A prospective assessment of diagnostic efficacy of blind protective bronchial brushings compared to bronchoscope-assisted lavage, bronchoscope-directed brushings, and blind endotracheal aspirates in ventilator-associated pneumonia. *Trauma* 2003;55(5):825-834.
- 94.** Gauvin F, Lacroix J, Guertin MC, et al. Reproducibility of blind protected bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(12):1618-1623.
- 95.** Contreras P, Milet B, Coria P. Evaluation of quantitative cultures of endotracheal aspirates for pediatric ventilator-associated pneumonia diagnosis: analytic, prospective study. *Rev Chilena Infectol* 2011;28(4):349-356.