



**T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ANESTEZİYOLOJİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEKİ
VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ VAKALARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. SEVİM TEMİZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Yrd. Doç. Dr. ZEYNEP BAYSAL
Tez Danışmanı**

DİYARBAKIR-2011



**T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ANESTEZİYOLOJİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEKİ
VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ VAKALARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. SEVİM TEMİZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Yrd. Doç. Dr. ZEYNEP BAYSAL
Tez Danışmanı**

DİYARBAKIR-2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleri ile daima yanımda olan, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalındaki hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Oldukça yoğun ve yorucu geçen asistanlık sürecinde birlikte çalıştığım doktor arkadaşlarım ile sağlık personeline, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim sevgili aileme ve yanında olamadığım zamanlarda gösterdiği sabır için biricik oğlum KEREM'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	ii

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
-----------------------	---

2. GENEL BİLGİLER.....	2
------------------------	---

2.1 Yoğun Bakımın Tanımı, Tarihçesi ve Özellikleri

2.2 Mekanik Ventilasyon

2.3 Pnömoni ve Ventilatör İlişkili Pnömoni

2.4 Epidemiyoloji

2.5 Sıklık

2.6 Mortalite

2.7 Morbidite

2.8 Etyolojik ajanlar

2.9 Patogenez

2.10 Risk faktörleri

2.11 Tanı

2.12 Tedavi

2.13 Koruma

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	22
6. SONUÇLAR.....	24
7. ÖZET.....	26
8. İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	27
9. KAYNAKLAR.....	28

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Mekanik Ventilasyonun Amaçları

Tablo 2: KPES Hesaplanması

Tablo 3: VİP Hastalarında Altta Yatan Hastalıklar ve Dağılımı

Tablo 4: ETA Kültüründe Üreyen Bakteriler ve Dağılımı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Mekanik Ventilasyon Uygulanan Hastalarda VİP Gelişimi Oranı

Şekil 2: ETA Kültüründe Üreyen Bakteriler

Şekil 3: VİP Gelişen Olgularda Sonuçların Dağılımı

KISALTMALAR

- ARDS:** Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
CVP: Santral Venöz Basınç
ETA: Endotrakeal Aspirat
GNB: Gram Negatif Bakteri
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HKP: Hastane Kökenli Pnömoni
HME: Heat Moisture Exchanger
KPES: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru
MRSA: Metisilin Dirençli S. aureus
MSSA: Metisilin Duyarlı S.aureus
MV: Mekanik Ventilasyon
TKP: Toplum kökenli pnömoni
VİP: Ventilatör ilişkili Pnömoni
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Özellikle Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YBÜ) yatan, pnömoni hikayesi bulunmayan ve entübasyonu takip eden 48–72 saat sonra gelişen alt solunum yolu enfeksiyonları, ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) olarak tanımlanmaktadır (1). Hastalarda altta yatan hastalığın tipi ve ağırlığı, eşlik eden durumlar, yoğun bakım florasının mikrobiyolojik özellikleri, tanısal yaklaşımda sorunlar ve uygun tedavinin başlanması gibi faktörler nedeniyle homojen bir hastalık olarak görülmemelidir (2). Orofarengeal kolonizasyon, endotrakeal tüplerle üst solunum yollarının ve diğer savunma sistemlerinin etkinliğinin ortadan kaldırılması, öksürük refleksinin azalması, siliyer fonksiyonların bozulması, makrofaj fonksiyonların azalması, hipoksi, üremi, malnütrisyon, ventilasyon ve perfüzyon dengesizliği, endotrakeal aspirasyonların yetersiz yapılması ve ventilatör tedavisinde kullanılan cihazlar yoğun bakımlarda ventilatöre bağlı pnömonin patogeneğinde rol oynamaktadır. Diğer enfeksiyon giriş yolları; hematojen yayılım, enfekte aerosollerin inhalasyonu ve ekstra pulmoner enfeksiyon odaklarından eksojen yayılım olarak kabul edilmektedir (3).

VİP; yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla yaşanan ciddi bir enfeksiyondur ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Mortalite oranının yüksek olması, hastanede kalış süresinin uzaması ve hastane maliyetlerindeki artış diğer nozokomiyal enfeksiyonlardan farklı özelliklerini oluşturmaktadır. VİP insidansı; hastada mevcut risk faktörleri, etken mikroorganizmaların dağılımı ve mortalite oranları; çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonu, kullanılan tanı kriterleri ve tanı yöntemlerine göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle hastane bazında VİP'e zemin hazırlayan risk faktörlerinin belirlenmesi; korunma önlemlerinin alınması açısından yol gösterici olacaktır. Mekanik olarak ventile hastaların, VİP açısından doğru teşhisinin ve tedavisinin planlanması için dikkatlice izlenmeleri gerekmektedir (4–6).

Tanı genellikle klinik, radyolojik, mikrobiyolojik verilere göre konur (4). Mikrobiyolojik olarak en büyük sorun alt solunum yollarının, üst solunum yolları florası ile kontamine olması olarak gösterilmektedir (7). Günümüzde VİP tanısının konmasında standart bir yöntem yoktur ancak tanıya yardımcı olarak bronkoskopik ve non-bronkoskopik yöntemler kullanılmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan yöntem; endotrakeal aspirat (ETA) örneğinin mikrobiyolojik olarak incelenmesidir.

Düşük spesifite ve yanlış pozitiflik oranının yüksek olmasına rağmen ETA kantitatif kültürünün invaziv yöntemlere benzer şekilde VİP tanısında etkin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (8–14).

Bu çalışmanın amacı; klinik olarak VİP tanısı almış hastalarda; uygulanması kolay olan ETA kantitatif kültür sonuçlarının değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Pnömoni, alt solunum yoluna yerleşen mikroorganizmaların kontrol edilemeyen çoğalmasına verilen inflamatuvar bir cevaptır. Bu cevap periferik bronş ve alveoller alanında nötrofil ve diğer efektör hücrelerin toplanmasına neden olmaktadır. Nozokomiyal pnömoni pulmoner savunmanın etkilenmesi ve bozulması, mikrobiyal girişin pek çok yolu, kolonizasyon ve pnömoni gelişmesini etkileyen risk faktörlerinden oluşan çok yönlü bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bakteriyel pnömonin gelişmesi yalnızca bakterinin tipi ve sayısına bağlı değildir; aynı zamanda enfeksiyonu önlemek için kişinin mekanik, humoral ve hücreli savunma yeteneği de önemlidir. Lokal pulmoner savunmalar yerleşen mikroorganizmaları yok etmek için yetersiz kaldığında inflamatuvar cevap akciğerlerde enfeksiyon yerine genç fagositik hücrelerin gelmesini sağlamaktadır. Pnömoni, normal savunma mekanizmalarının; çok hızlı olarak mikroorganizmaların çoğalmasına izin vererek bozulduğu veya etkilendiğinde gelişmektedir. Pek çok durumda; solunum yolu anatomisi; mikroorganizmaların alveole ulaşmasını önlemektedir (15). Larenks havayolunun alt kısmına geçiş kapısı, aspirasyon için majör bariyerdir. Üst solunum yolu içindeki normal flora orofarenkse kolonize olan virülen patojenleri önleyerek vücudun savunma bölümü olarak etki etmektedir. Üst solunum yolunun reseptör yerleri, normal flora ile kolonize değilse bu reseptörler patojenik organizmalar tarafından kolonizasyon için uygun duruma gelmektedir. Patojenler üst hava yolu savunmalarından kaçarlarsa alt solunum yoluna ulaşmakta, lokal ve sistemik hücreler burada mikroorganizmaları yok etmeye çalışmaktadır. Alveoller makrofajlar; yerleşik fagositik hücreler olarak, alveollere ulaşan mikroorganizmalara karşı ilk savunmayı sağlamaktadır (16). Fagositlerin eylemine ek olarak alveoller makrofajlar inflamatuvar cevabı stimüle etmektedir. Lokal pulmoner savunmalar yetersiz kaldığında inflamatuvar cevap enfeksiyon yerine sistemik fagositik hücrelerin gelmesini başlatmaktadır. Nötrofil ve monositlerin toplanması fagositöz yapabilen hücre

sayısını arttırarak yerleşen mikroorganizmaları yok etmektedir. Lokal ya da sistemik pulmoner savunmalar bozulduğunda veya etkilendiğinde patojenler hızla yerleşerek pnömoni meydana getirmektedirler (17).

Ventilatöre bağlı hastalarda; donanım ve dezenfeksiyonla ilgili bilgi ve tekniklerin ilerlemesine rağmen %8–28 oranında VİP gelişmektedir (18–22). YBÜ’lerinde bu oran hastanelerin diğer servislerine göre daha yüksektir. Entübasyon işlemi, mekanik olarak ventile hastalarda 6–20 kat daha fazla pnömoni gelişmesine yol açmaktadır ve VİP ile ilgili mortalite %24-50’ye ulaşmaktadır (19,23–26,28). Bazı çalışmalar VİP’li hastaların erken tanınması ve uygun antimikrobiyal ajanlarla tedavisinin klinik başarıyı arttırdığını göstermiştir (24,29).

2.1 Yoğun Bakımın Tanımı, Tarihçesi ve Özellikleri

Yoğun Bakım Üniteleri kritik hastalara hizmet vermek üzere düzenlenen; yerleşim biçimi, çalışanları ve teknik donanım açısından son derece özellikli multidisipliner ünitelerdir. Yüksek teknolojiye sahip cihazlarla donatılmış; kritik hasta bakımı üzerine eğitilmiş hekim ve hemşire grupları tarafından idare edilmeleri gerekmektedir. Danimarka’da 1950’li yıllarda ortaya çıkan Polio salgını sırasında Bjorg Ibsen, Bulber polio nedeni ile tank respiratör ile ventile edilen bir hastaya solunumsal asidoz tanısı koyup tank respiratörün yetersiz kaldığını söyleyerek hastayı entübe ettikten sonra ambu tipi bir alet ile ventile eder. Bunun sonucunda hastanın klinik durumu düzelir. Bu salgındaki mortalite oranı % 87 den % 25 ‘e iner. Bu dönemde Ibsen 1953 yılında Kopenhagen Kummere Hastanesinde ilk “Intensive Therapy Unit” i açar. Bu çalışmaları nedeni ile Ibsen dünyada ilk yoğun bakım uzmanı olarak kabul edilebilir. Ülkemizde ise reanimasyon bilim dalının temeli Dr. Cemalettin Öner ve Sadi Sun’un önderliğindeki çalışmalarla başlamış olup, yoğun bakım bilimsel çalışmaları 1978’de Prof.Dr. Cemalettin Öner tarafından anestezi kökenli uzmanların dışında, konu ile ilgili uzmanlık dallarının önde gelen temsilcilerinin de katılımı ile multidisipliner bir anlayışla günümüze kadar sürdürülmüştür. Günümüzde yoğun bakım hastası olarak tarif edilen hasta grubu son derece geniş hastalık grubunu içermekle birlikte bu patolojilerin çoğunda vital fonksiyonların düzenlenmesi ile iyileşme sağlanabilmektedir. Vital fonksiyonların düzenlenmesinin; uygun monitörizasyon, standart tedavi ve dikkatli veri organizasyonu ile mümkün olabileceği de tartışılmaz bir gerçektir. Bu açıdan YBÜ;

tıbbi aktivite ve hasta bakımı açısından hastane hizmetlerinde ayrıcalık taşıyan klinikler olmakla beraber yerleşim biçimleri, teknik donanımları, insan gücü ve profesyonel beceriler açısından son derece özellik taşımaktadırlar (30,31).

Günümüzde; yoğun bakım hastası tanımlamasında, tek bir ölçüt yetersiz kalmakta olup hastaları mevcut patoloji, monitörizasyon ve tedavi gereksinimlerine göre sınıflandırma yolu tercih edilmektedir.

2.2 Mekanik Ventilasyon (MV)

Mekanik ventilasyon, solunum işlevinin ventilatör adı verilen cihaz yardımı ile yapay olarak sürdürülmesidir. Mekanik ventilatörler solunum yollarında siklik basınç değişiklikleri oluşturarak akciğerlere gaz girişini sağlayan ve modern yoğun bakım ünitelerinde en çok kullanılan cihazlardır. Mekanik ventilasyona başlanması için başlıca endikasyonlar arteriyel kanın yeterli derecede oksijene edilememesi ve yeterli alveolar ventilasyonun devam ettirilme yeteneğinin kaybedilmesidir (32). MV amaçları; Tablo 1’de gösterilmiştir (33).

Tablo 1: Mekanik Ventilasyonun Amaçları

• Akciğerde gaz alışverişinin düzeltilmesi
• Solunumsal asidozun düzeltilmesi
• Solunumsal distresin ortadan kaldırılması
• Solunum kaslarının dinlendirilmesi
• Basınç-volüm ilişkisinin değiştirilmesi
• Atelektazilerin önlenmesi ve tedavisi
• Kompliyasın düzeltilmesi
• İleri hasarın önlenmesi
• Akciğer ve hava yolunun iyileşmesine fırsat vermek
• Hipokseminin düzeltilmesi

2.3 Pnömoni ve Ventilator İlişkili Pnömoni

Pnömoniler; toplum kökenli pnömoni, aspirasyon pnömonisi, hastane kökenli pnömoni ve VİP gibi çeşitli başlıklar altında toplanan çok geniş bir hastalık grubunu oluşturmaktadırlar. Her olguda olası mikroorganizmanın ve buna bağlı olarak önerilen antibiyotiğin farklılık göstermektedir. Ayrıca hastalık seyir hızına göre akut, subakut veya kronik pnömoni olarak da sınıflandırılabilir. Pnömoni, anatomik olarak lobar pnömoni, bronkopnömoni, interstisyel pnömoni olarak da sınıflandırılabilir (34).

Toplum kökenli pnömoni (TKP) kişide günlük yaşamı sırasında ortaya çıkan pnömonidir. Eşlik eden başka bir hastalığı bilinmeyen TKP'lerde klinik tablo ampirik tedavi yaklaşımı açısından ikiye ayrılabilir:

a) Tipik Pnömoni: Üşüme, titreme ile ani yükselen ateş, öksürük, pürülan balgam, plöritik tipte yan ağrısı, fizik muayenede konsolidasyon bulguları, radyolojik olarak sıklıkla lobar tutulum ve genellikle lökositozla karakterize bakteriyel pnömonidir.

b) Atipik Pnömoni: Daha çok genç kişilerde ateş, halsizlik, baş ağrısı gibi prodromal belirtiler ile birlikte subakut bir başlangıç ve kuru veya mukoid balgamlı öksürük, hırıltılı solunum gibi yakınmalar ile karakterize, radyolojik olarak genellikle interstisyel tutulum gösteren, fizik muayene ve radyolojik bulgular arasında çoğu kez uyumsuzluk olan, akciğer dışı sistemik organ tutulumuna ait semptom ve bulguların görülebildiği pnömonilerdir. Başlıca atipik pnömoni etkenleri Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Chlamydia pneumoniae ve Adenovirus, Influenza virüsü gibi respiratuvar virüslerdir (35).

Aspirasyon pnömonisi alt solunum yollarına endojen salgılar veya ekzojen maddelerin anormal biçimde girmesi sonucunda akciğerlerde oluşan sekelleri ifade eder. Aspirasyon insidansının artmasına yol açan durumlar; Bilinç bulanıklığı, disfaji, glottisin kapanması veya trakeostomi, endotrakeal entübasyon ve nazogastrik beslenme sondası nedeniyle kardiyak sfinkterinin mekanik olarak bozulması, trakeoözofageal fistüller, özofagus darlıkları ve divertikülleri ve mide çıkış obstrüksiyonudur (36).

Hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ve pnömoni etkeni olabilecek herhangi bir mikroorganizma için inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni

olguları ile hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde gelişen pnömoniler; Hastane Kökenli Pnömoni (HKP) olarak tanımlanır. Hastane kökenli enfeksiyonlar arasında ikinci sıklıkla görülmektedir (37).

Ventilatör ilişkili pnömoni; yoğun bakım ünitelerinde entübasyon ve MV uygulanan hastalarda gelişir. Başka bir ifade ile entübasyon ve mekanik ventilasyonun komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. VİP, 48 saatten uzun süreli entübe hastalarda gelişen, akciğer parankiminin enfeksiyonudur. Nazokomiyal pnömoniden klinik seyir, tanı ve prognoz yönleriyle ayrı özelliklere ve öneme sahiptir. YBÜ'nde entübasyon ve MV uygulanan hastalarda gelişen VİP, YBÜ' sinin genel özellikleri nedeniyle daha farklı özellikleri de içermektedir. Yoğun bakım ünitelerinin cerrahi, medikal, koroner ve yeni doğan gibi farklılıklarına karşın, bazı ortak özellikleri bulunmaktadır. Genel anlamda hastane yataklarının %10'nuna sahip olmalarına karşın nazokomiyal enfeksiyonların ortalama %25'i YBÜ'nde gelişmektedir. YBÜ antibiyotiklerin en sık uygulandığı hastane birimleri olup, hastaların yaklaşık %80'inde en az bir antibiyotik kullanılmaktadır. Bunun sonucunda hastanenin diğer birimlerine oranla, antibiyotiklere daha fazla dirençli mikrobiyolojik floranın oluşması kaçınılmazdır. Antibiyotiklere dirençli etkenlerin daha sık olduğu bu ortamda, yoğun bakım gerektiren hastalara uygulanan çeşitli invaziv girişimler vital bulguların sağlanması ve sürdürülmesi için gerekli olmakla birlikte sistemik enfeksiyonlarının sıklığının artmasına neden olmaktadır. Vasküler kateter, üriner kateter, entübasyon, trakeostomi ve diyaliz gibi işlemler örnek olarak verilebilir (38).

2.4 Epidemiyoloji

Ventilatör ilişkili pnömoni; MV uygulandıktan sonra akciğer parenkim dokusunun infektif ajanlarla inflamasyonu şeklinde tanımlanmaktadır. MV uygulanan hastalar hem daha ağır hasta olmaları hem de bazı savunma mekanizmalarının işlememesi nedeniyle komplikasyonlara daha açıktırlar (28). Tanıda “altın standart”ın olmayışı ve tanı için birkaç yöntemin araştırılması günümüzdeki çalışmaların çoğuna kaynak teşkil etmektedir. Mekanik ventilasyonun 48 saatten daha fazla olması VİP gelişmesi için en önemli risk faktörü olmasına rağmen VİP ilk 48 saat içinde de olabilir. MV'un ilk dört günü içinde gelişen pnömoniler erken başlangıçlı VİP, beş ve sonraki günlerde gelişen pnömoniler geç

başlangıçlı VİP olarak tanımlanmıştır. Erken başlangıçlı VİP'te hastalığın seyri ve prognoz daha iyi olduğu gözlenmiştir (28,39,40).

2.5 Sıklık

Ventilatör ilişkili pnömoni; yoğun bakım ünitesiyle ilişkili en sık hastalıktır ve % 6–52 oranında görülmektedir. VİP oranları hastanenin ağır derecede hasta olanlara bakımının kalitesini gösteren ölçümlerden biridir (41).Yapılan son çalışmalarda 1000 ventilatör günü için VİP insidansı %13–51 oranında bulunmuştur (42). Genel olarak; cerrahi yoğun bakım ünitelerinde medikal yoğun bakım ünitelerine göre daha sık VİP gözlenmektedir (43). Cerrahi dışı YBÜ'nde MV uygulanmayan olgularda sıklık 1000 hasta günü için 0.9 iken MV uygulanan hastalarda 20.6 olarak tespit edilmiştir (28). VİP; Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan hastalarda yaygın bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır ve ARDS hastalarında VİP gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur (25,26). ARDS nedeniyle ölen hastaların otopsisinde incelenen akciğer histolojisi %73 oranında pnömoni ile uyumlu bulunmuştur (44,45).

2.6 Mortalite

Ventilatör ilişkili pnömoni; nazokomiyal enfeksiyonlar içinde mortaliteyi direkt olarak etkileyen önemli bir enfeksiyondur (46). YBÜ'de VİP mortalite oranları %24–71 arasında değişmektedir (1,28,47). YBÜ'de VİP ölüm oranı diğer MV hastalara göre 2–10 kat daha fazla olmaktadır. Kardiyak cerrahi, akut akciğer hasarı, immün yetersizlik, transplantasyon uygulanması, travma, kardiyak arrest sonrası tıbbi bakım uygulanan hastalarda ölüm oranları artmaktadır (48–50).

Mortalite oranları etken olan bakteri tipine göre değişmektedir. Özellikle Pseudomonas ve Acinetobacter türlerinin etken olduğu VİP'de %65–87 oranında mortalite gözlenmektedir. Diğer organizmaların etken olduğu VİP'te mortalite oranı %31–55 bulunmuştur. Benzer şekilde metisilin dirençli S. aureus (MRSA) suşlarında mortalite oranı metisilin duyarlı S.aureus (MSSA) suşlarına göre yüksek bulunmuştur (43). MV durumu, ileri yaş, uygunsuz antibiyotik kullanımı, altta yatan hastalığın ciddiyeti, hastalığın şiddeti, hastanede kalma süresinin uzaması ölüm oranlarını arttırmaktadır (51). Bu yüzden MV uygulanan hastalarda uygun profilaksilerin yapılması, erken teşhis ve tedavinin sağlanması çok önemlidir.

2.7 Morbidite

Hastanede yatış süresi VİP nedeniyle uzamaktadır. Yapılan çalışmalarda VİP gelişimi nedeniyle hastaların 10–32 gün daha fazla YBÜ ‘de kaldıkları ve VİP’li hastaların daha uzun süre mekanik ventilatöre bağlı kaldığı tespit edilmiştir (43, 47, 52, 53).

2.8 Etyolojik Ajanlar

Hastanedeki YBÜ’nin durumu ve kullanılan tanı metotlarına göre VİP etkenleri farklılıklar gösterir. Yapılan çalışmalarda; VİP etkeni olarak en sık %80 oranında Gram negatif bakteriler (GNB) saptanmış olup; GNB içinde ise *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri çoğunlukla izole edilmiştir. *S.aureus* % 15 oranında izole edilmiş olup bunların %42’si MRSA olarak tanımlanmıştır. %27 oranında ise polimikrobiyal flora gözlenmiştir (42). Son yıllarda MRSA ve GNB gibi çoğul ilaçlara dirençli patojenler etken olarak karşımıza çıkmaktadırlar (54).

Legionella türleri, anaerob bakteriler, virüsler ve *Pneumocystis carinii* gibi etkenler nadir olarak karşımıza çıkar. VİP’de % 2.7 oranında fungal etkenler izole edilmiştir (55). Anaerob bakteriler; aspirasyon pnömonilerinde, nekrotizan pnömonilerde, akciğer apsesinde ve plevropulmoner enfeksiyonlarda daha sık izole edilirler. Virüsler, özellikle immün sistemi bozulmuş Human Immunodeficiency Virus (HIV) pozitif hastalarda, hematolojik malignitelerde ve immünosupresif tedavi alanlarda tespit edilir (56).

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi süresi de patojenlerin farklılığı için bir etkidir. Erken başlangıçlı VİP’ de *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *S. aureus*; geç başlangıçlı VİP’de ise *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve *Klebsiella* türleri, MRSA gibi hastane patojenleri etken olarak karşımıza çıkmaktadırlar (47).

2.9 Patogenez

Nazokomiyal pnömoninin patogenezi konak ile mikroorganizma arasındaki direkt ilişkilerle, bu dinamikleri kolaylaştıran epidemiyolojik değişkenleri içerir (47). VİP; steril olan distal bronşlara orofarengeal mikroorganizmaların aspirasyonu ile gelişir (27). Solunum yolu enfeksiyonu gelişebilmesi için hastanın savunma mekanizmalarının bozulmuş olması, yeterli miktarda mikroorganizma içeren inokulum alt hava yollarına ulaşması ve savunma mekanizmalarına üstün gelmesi

gerekmektedir. Akciğer dokusunu enfeksiyondan korumak için; anatomik bariyerler, öksürük refleksi, mukosilier aktivite ve immünite mekanizmalar bulunmaktadır. Mikroorganizmaların alt hava yollarına ulaşması ise; orofarengeal sekresyonun mikro aspirasyonu, özefageal-gastrik içeriğin aspirasyonu, infekte aerosolun inhalasyonu, hematojen yayılım ve entübe hastada direk yayılım ile olmaktadır. Ayrıca gastrointestinal sistemden bakteriyel translokasyonla da enfeksiyon gelişebilmektedir. Tüm bunların içinde bakteriyel kolonizasyon ve aspirasyon VIP gelişiminde en önemli rol oynar (47,57). Son zamanlarda nebulizatörler bu açıdan suçlanmış fakat bu cihazların VIP 'e çok az sebep olduğu bulunmuştur (58).

MV uygulanması ile farengeal floranın endotrakeal kaf etrafından sızması, nazotrakeal entübasyonda sinüzidal ostiumun blokajı ve ostiumun infekte olması, lokal travma, alt solunum yollarının klirensinin bozulması ve çalışanların elleri yoluyla patojenlerle direkt temas yoluyla enfeksiyon riski artmaktadır. Bu sayede akciğer parenkimine invaze olan bakteriler virülans faktörler yardımıyla doku yıkımına ve lokal inflamasyonda artışa neden olarak enfeksiyon tablosunu oluşturur (59).

2.10 Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin bilinmesi, enfeksiyon gelişiminin önlenmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir ve hastaya ait ilave risk faktörleri tedavinin belirlenmesinde de kullanılmaktadır. VIP gelişimindeki risk faktörleri; önceden bozulmuş solunum savunma mekanizmalarının varlığı, ileri yaş, altta yatan hastalıklar ve komplikasyonların varlığı; hastalığın şiddeti, şok, organ yetmezliği, koma, bilinç bozukluğu, diabetes mellitus, renal yetmezlik, immün yanıt baskılanması, travma, ARDS, ısı yanığı, sinüzit, beslenme bozukluğu olanlar, sigara kullanımı, gastrik kolonizasyon ve pH değişikliğinin olması, orofarengeal kolonizasyon, önceden antibiyotik kullanımı, uygunsuz antibiyotik kullanımı, stres ülseri profilaksisi uygulanması, ciddi sedasyon uygulanması, kortikosteroid kullanılması, nazal yolla gastrik sonda uygulaması, hastanın düz pozisyonunda yatırılması, invaziv girişimlerin varlığı ve hastanede veya yoğun bakım ünitesinde kalma süresi olarak belirtilmektedir (26,27,43,59–66).

2.11 Tanı

Ventilatör ilişkili pnömoni; mekanik ventilatöre bağlı hastalarda yeni gelişen pürülan sekresyon veya sekresyonda artış, lökositoz ile birlikte akciğer grafisinde infiltrasyon ortaya çıkması veya infiltrasyonda ilerleme gibi belirti ve bulguların varlığında akla gelmelidir. Ventilatöre bağlı hastalarda pnömoninin tanısını koymak tanıda altın standartların da bulunmaması nedeniyle oldukça güçtür. Tanıda klinik, trakeal sekresyonların mikroskopik ve mikrobiyolojik incelenmesi ön plana çıkmaktadır. VİP tanısında temelde üç parametre önemlidir, bunlar enfeksiyona ait sistemik bulgular, akciğer röntgen incelemesinde yeni veya progresyon gösteren infiltrasyon varlığı ve bakteriyolojik olarak akciğer parenkim enfeksiyonunun tespit edilmesidir. Sistemik bulgular; ateş, taşikardi, lökositoz/lökopeni ve sitokinlerin artışına bağlı olarak gözlenen özgün olmayan bulgulardır (47, 57, 67).

Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği kriterlerine göre (68); VİP'in klinik ve radyolojik tanısı için akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyonla birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisi bulunmalıdır:

- a. Ateş $> 38^{\circ} \text{C}$ veya hipotermi $< 36^{\circ} \text{C}$
- b. Lökositoz $> 11000/\text{mm}^3$ veya lökopeni $< 4000/\text{mm}^3$
- c. Pürülan trakeal sekresyon
- d. Düşük PaO_2

Ancak klinik ve mikrobiyolojik tanının her zaman uyumlu olmadığı bilinmelidir. VİP tanısı konan hastaların yaklaşık olarak %66'sında klinik ve mikrobiyolojik tanının uyuşmadığı bildirilmektedir (69).

Klinik tanıyla ilgili diğer bir yaklaşım ise rakamsal olarak skora yapılmasıdır. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (KPES) >6 olduğunda duyarlılık %93, özgüllük %100 olarak bildirilmiştir (68,70,71). KPES hesaplanması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: KPES Hesaplanması

Parametre	Puan
Vücut Sıcaklığı ($^{\circ}\text{C}$)	
• 36.5–38.4	0
• 38.5–38.9	1
• ≥ 39.0 veya ≤ 36.0	2
Kan Lökosit Düzeyi (Lökosit/mm^3)	
• 4000 – 11000	0
• $\square$ 4000 veya $\square$ 11000	1
• ≥ 500 çomak form	2
Trakeal sekresyon	
• Yok	0
• Var, pürülan değil	1
• Var, pürülan	2
Oksijenizasyon; $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$; (mmHg)	
• $\square$ 240 veya ARDS	0
• ≤ 240 ve ARDS değil	2
Pulmoner radyolojik bulgu	
• İnfiltrasyon yok	0
• Yaygın veya yamalı infiltrasyon	1
• Lokalize infiltrasyon	2
Trakeal aspirat örneği kültürü	
• Üreme yok veya üreme var ≤ 1	0
• Üreme var $\square$ 1	1
• Gram boyamada saptanan aynı bakterinin üremesi	2

Hastanede yatan hastalarda akciğer grafisinin normal olması hastanın hastane-kökenli pnömoni olmadığına önemli bir işarettir (72). Etkenlerin çoğunun bakteriyel kaynaklı olduğu VIP’te trakeal aspirat veya balgamin mikrobiyolojik incelenmesi VIP tanısı koymada yetersiz kalabilir çünkü mekanik ventilasyon

uygulanan hastaların pek çoğunun solunum yolları muhtemel patojenlerle kontamine olmuştur (28,73–77). ETA incelenmesi, olası etkeni ortaya çıkarmak için faydalıdır ve mümkünse antibiyotik tedavisinden önce yapılmalıdır. VİP’li hastaların incelenen örneklerinde hücre içi bakteri içeren nötrofil sayısının daha fazla olduğu bulunmuştur (53). Etken bakterilerin değerlendirilmesi için farklı bronkoskopik ve bronkoskopik olmayan yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin seçimi; klinisyenin deneyimine, laboratuvar olanakları ve deneyimine ve maliyet-yarar hesabına bağlıdır.

2.11.1 VİP tanısında kullanılan non-bronkoskopik teknikler:

Bu yöntemlerin avantajı daha az invaziv olması, maliyetinin düşük olması ve bronkoskopi gibi deneyimli personel gerektirmemesidir.

1- Endotrakeal aspirat kültürü: Sık kullanılan, kolay, hızlı, günün her saatinde uygulanabilen ucuz bir tekniktir. Dezavantajı tanısal değerinin sınırlı olmasıdır. Ayrıca, kantitatif olmayan kültür yöntemlerinin kullanılması durumunda kolonizasyon ile ilişkili yalancı pozitifliklere neden olup, gereksiz antibiyotik kullanımının artması söz konusudur. X100 büyütmede 25’ten fazla skuamöz epitel hücresi görülmesi orotrakeal kontaminasyonu gösterir. Trakeal aspirasyon kültürü örneklemede 10^6 cfu/mL anlamlı olup, bu durumda yöntemin duyarlılığı %70, özgüllüğü %72’dir (78).

2- Distal hava yollarının örnekleme: Bu örnekleme fiberoptik bronkoskopi veya non-bronkoskopik yöntemlerle uygulanır. Non-bronkoskopik çift lümenli kateter (PTC, mini-BAL) ile yapılan işlem daha az invaziv, daha kolay kullanılabilir ve fakat etkinliği daha düşüktür. Mini-BAL en büyük dezavantajı uygun akciğer bölgesinden örneklemenin sağlanamamasıdır. Özellikle alt lob posterior pnömonilerin tanısında mini-BAL faydalı değildir. VİP’de mini-BAL ile yapılan örneklemede sensitivite %86–100, spesifite %78 bulunmuştur (79).

3- Kan kültürü: Kontaminasyon olmamasına dikkat edilerek; steril yöntemlerle alınan kan kültürü örneğinde etken üretilmesi, VİP tanısında oldukça değerlidir. Kan kültürü; VİP olgularının %3–37’sinde pozitif olarak sonuç vermektedir. Sensitivitesi yaklaşık %10–25 olarak bildirilmektedir. Özellikle alt solunum yolu örnekleri ile kanda benzer mikroorganizmanın üretilmesi, etkeni tanımlama açısından çok değerlidir (1,78).

4- Akciğer biyopsisi: Perkütan yolla, bronkoskopi aracılığı ile transbronşiyal yolla ve ya açık akciğer biyopsisi ile akciğer dokusundan örnek alınabilir. Diğer tanısal yöntemlerle etkenin belirlenemediği, özellikle bağışıklığı baskılanmış olguların VİP'lerinde kullanılabilecek, çok nadiren başvurulmuş bir tanısal yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde ya da körlemesine yapılabilir. Pnömotoraks, enfeksiyonun ekimi ve hemoraji riski göz önünde tutulmalıdır (78).

2.11.2 VİP tanısında kullanılan bronkoskopik teknikler:

Bu yöntemlerde, uygun örnekleme alanının seçilmesi teknik açıdan temel problemidir. Genellikle örnekleme akciğer röntgenindeki infiltratif alanlardan veya bronkoskopide görülen sekresyonlardan yapılır. Bronkoskopik tekniklerde kardiyak aritmi, hipoksemi, bronkospazm, kanama, pnömotoraks gibi ciddi komplikasyonlar gözlenebilmekte ve yapılması için deneyimli personel gerekmektedir.

1) Bronkoalveolar lavaj: Bu işlemde, bronkoskop distal hava yollarına ilerletilir ve 20 mL'lik porsiyonlar halinde, toplam 100–150 mL steril serum fizyolojik ile yıkama yapılır. Örnekleme yapılacak alan olarak, radyolojik görüntülemelerde konsolidasyonun yoğun olduğu bölge seçilir. Olabildiğince fazla miktarda (ideali en az %40–60) geriye aspire edilen materyal, kantitatif kültür için incelenir (78). enfeksiyon varlığı için (pozitif kültür) kabul edilen sınır değer 10^4 cfu/mL'dir. VİP tanısında BAL'ın tanısal duyarlılığı %91, özgüllüğü ise %80–100, pozitif prediktif değeri %83, negatif prediktif değeri ise %87 olarak bildirilmektedir (78).

2) Bronkoskopik korumalı fırça (BKF) yöntemi: Bu yöntemle proksimal hava yollarındaki floraya bağlı kontaminasyonu en aza indirerek distal hava yollarından en uygun örnek alınması sağlanmıştır. Bu yöntemde daha önceden planlanmış segment ağzına getirilen bronkoskop içinden, çift lümenli (iç içe geçen iki kateter) ve ucunda balmumu tıkaç bulunan kateter ilerletilmekte, segment içine görerek ilerletilen kateterin distaldeki iç lümeninin ucundaki balmumu uzaklaştırılmaktadır. Daha sonra fırça çıkarılıp, fırçalama işlemi yapılmakta bundan sonra trakea, entübasyon tüpü veya diğer olası kontamine alanlara hiç temas etmemiş olan fırça tekrar kateter içine geri çekilmektedir. Bronkoskop ve kateter dışarı çıkarılıp, dışarıda steril yöntemlerle, fırçanın distal 2 cm'lik ucu steril makasla

kesilip, 1 mL serum fizyolojik bulunan steril örnek kabı içerisinde, kantitatif kültür yapılmak üzere laboratuvara ulaştırılmaktadır. Pozitif kültür olarak kabul edilebilmesi için, sınır değeri olarak 10^3 cfu/mL alınmaktadır (10,78,80–82).

2.12 Tedavi

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı konan hastanın tedavisi zor olmakla beraber hangi antibiyotik rejiminin kullanılacağı konusunda tam uzlaşma henüz sağlanamamıştır. VİP tanısı için uygun kriterlerin kesin tanımlanmamış olmaması, trakeobronşiyal sistemin kolonize olması ve gerçek pnömoni arasındaki farkı anlamamanın zor olması ve infekte akciğer dokusunda bakterilere karşı antibiyotik etkinliği ölçmek için kullanılacak yeterli tekniğin bulunmaması buna zemin hazırlamaktadır. VİP düşünülen hastada, klinik ve radyolojik bulgular da destekliyorsa hemen ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Antibiyotik seçiminde spesifik etkenler için risk faktörleri, ek hastalıkların varlığı, önceden antibiyotik kullanım özellikleri, VİP'in erken veya geç dönemde başlaması ve yoğun bakım ünitesinin mikrobiyolojik florası dikkate alınmalıdır (83). Trakeal aspiratın Gram boyama sonucuna göre uygun antibiyotikler belirlenmeli veya tekrar düzenlenmelidir. Uygun antibiyotik seçimi ile mortalite %32–40 iken, uygunsuz tedavi ile mortalite yaklaşık iki kat artmaktadır. Erken başlayan VİP'te, özel risk faktörleri yoksa ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları; penisilin alerjisi olanlarda ise florokinolon veya klindamisin + aztreonam kombinasyonu kullanılabilir. Geç başlayan VİP'te antipseudomonas penisilin veya sefalosporin veya karbapenemle kombine olarak aminoglikozid veya siprofloksasin önerilmektedir. MRSA şüphesi olan hastalarda bu tedaviye bir glikopeptid (vankomisin veya teikoplanin) eklenmelidir. MRSA'ya bağlı VİP'de linezolidin vankomisine göre daha yüksek sağ kalımının olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (28,84). VİP' in doğru tanısı ve tedavisi sürveyi uzatabilir (24, 29, 85, 86).

VİP' li hastalarda uygulanacak antibiyotik seçiminde iki faktör önemlidir. Birincisi daha önce antibiyotik uygulanmış hastalarda olası etkenin antibiyotiklere karşı dirençli olabilmesi, ikincisi alınan örneklerden birden fazla etken olabilecek mikroorganizma tanımlanmasıdır (23,25,73,87,88). Böyle hastalarda ampirik olarak başlanan geniş spektrumlu antibiyotikler multirezistan bakterilerin kolonizasyonunu

ve bu bakterilere bağılı süper-enfeksiyonu artırır. Uygun antibiyotik tercihinde aşığıdaki faktörler ilk planda gözden geçirilmelidir.

- 1) Olası etken: Hastanın bulunduğı merkeze ait epidemiyolojik veriler ilk planda değeriendirilmelidir.
- 2) Hastanede yatış: Özellikle mekanik ventilasyon uygulanmadan önce hastanın hastane kaynaklı pnömoni olması ve antibiyotik kullanmış olması incelenmelidir.
- 3) Pulmoner sekresyonların mikroskopik incelemesi yapılmalıdır.
- 4) Antibiyotiğın intrinsik antibakteriyel etkinliğı değeriendirilmeli, antibiyogram yapılmalıdır.

1996 yılında American Thoracic Society tarafından hastalığın şiddetini değeriendirmeye dayalı uzlaş kararı açıklandı. Hastalar klinik, pnömoninin başlangıç zamanına göre 3 ana gruba ayrılmıştır:

- 1) Risk faktörü içermeyen, hastanede kaldığı dönemde orta şiddette başlayan VIP ya da erken başlangıçlı VIP
- 2) Risk faktörü içirip, orta şiddette başlayan pnömoni
- 3) Şiddetli başlayan, risk faktörleri içeren erken başlangıçlı VIP ya da geç başlangıçlı VIP

Tedavi süresi konusunda araştırmalar ve tartışmalar olmakla birlikte American Thoracic Society tarafından kullanıma sunulmuş tavsiye kararı mevcuttur. Multilober tutulum, malnütrisyon varlığı, kaviter enfeksiyon, gram negatif nekrotizan pnömoni, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* 'ye bağılı enfeksiyonlarda 14–21 günlük uzun süreli tedavi, *S.aureus* ve *H.influenzae* 'ye bağılı enfeksiyonlarda 7–10 günlük kısa süreli önerilmiştir. Uzun süreli tedavinin potansiyel üç dezavantajı vardır. Bunlar bakteri ekosisteminin değışmesi, antibiyotiklere bağılı yan etkilerin artması ve artan maliyettir (40).

Erken dönemde gözlenen pnömonilerde öncesine ait antibiyotik kullanım öyküsü yoksa etkenler sıklıkla Enterobacteriaceae, *Haemophilus* türleri, MSSA, *S. pneumoniae* 'dır. Bu hastalarda risk faktörleri yok ise tekli tedavi olarak ikinci kuşak sefalosporinler, antipseudomonal etkinliğı olmayan 3. kuşak sefalosporinler ya da B laktam/B laktamaz inhibitör kombinasyonu kullanılabilir (40).

Erken başlangıçlı-VIP olup antibiyotik kullanım durumu varlığında etken olarak nonfermentatif gram negatif basil, *Haemophilus* spp, Streptokoklar akla

gelmeli ve uygulanacak antibiyoterapi bu bakterileri kapsamalıdır. Pratik olarak bu grupta MRSA, Acinetobacter türleri bulunmamaktadır. Tedavide aminoglikozid veya siprofloksasin ile antipseudomonal B-laktam kombinasyonu kullanılabilir (40). Geç başlangıçlı-VİP ve öncesinde antibiyotik kullanımı varsa etkenler sıklıkla çoğul dirençli bakterilerdir ve bu durumda geniş spektrumlu antipseudomonal B-laktam, vankomisin, aminoglikozid veya siprofloksasin üçlü kombinasyonu başlanabilir (40).

Hastalara başlanacak ampirik antibiyotiklerin belirli aralıklarda değiştirilmesi dirençli bakterilerin oluşumunu azaltmaktadır. Seftazidim ve siprofloksasin ile yapılan çalışmalarda bu durum gösterilmiştir (89,90).

2.13 Koruma

VİP'nin önlem stratejileri; orofarenksin bakteriyel kolonizasyonunun azaltılması, aspirasyon sıklığının azaltılması, immün sistemin devamının sağlanması ve kişinin mümkün olduğunca erken olarak ventilatörden ayrılması üzerine odaklanmıştır (91). Entübasyonun önlenmesi, çalışan personelin eğitimi, ventilatör devrelerinin bir haftadan daha az aralıklarla değiştirilmemesi, orotrakeal entübasyonun tercihi, subglottik sekresyonların sürekli aspirasyonu, hasta yatak başının yükseltilmesi, post-pilorik tüp ile enteral beslenme, standart enfeksiyon önlemlerinin uygulanması, stres ülseri ve derin ven trombozu profilaksisi önerilmektedir (27,57,91-93). Çeşitli risk faktörlerine ilişkin alınması gereken önlemler aşağıda sıralanmıştır.

2.13.1 Entübasyon

Non invaziv ventilasyon ilk seçenek olarak değerlendirilmeli ve orotrakeal entübasyon nazotrakeal entübasyona tercih edilmelidir. Entübasyon tüplerinin rutin değişimi önerilmemektedir çünkü reentübasyon aspirasyon olasılığını arttırmaktadır. Bu konuda; erken VİP gelişmesini önlediği bildirilen entübasyon tüpünün kafının proksimalini aspire edebilecek kanalı (subglottik aspirasyon kanalı) bulunan tüplerin kullanılması (94) ve entübasyon tüpü üzerinde biyofilm tabakasının gelişmesinin önlenmesi önerilmektedir. Bu biyofilm tabakası yabancı yüzeylere yapışmış mikroorganizmalara üremeleri için korunmuş ortam oluşturacak alanları ifade eder ve bu amaçla özel bir materyal ile kaplanmış ve biyofilm tabakası oluşumunu engelleyecek entübasyon tüpleri geliştirilmiştir (95).

2.13.2 Enteral beslenme ve beslenme sondaları

İlk 48 saat içinde yapılan enteral beslenmenin kritik hastalarda morbidite ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Bunu gastrik kolonizasyonu önleyerek ve/veya translokasyonu azaltarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Nazogastrik beslenme sondası yerine orogastrik sondalar tercih edilebilir. Uzun sürecek tüple beslenme gerektiğinde nazoenteral yerleştirme yapılmalıdır. Bu özel sondaların yerleştirilmesi, kör olarak veya endoskopik yerleştirme veya skopi altında yerleştirme metotları ile yapılabilir. Yüksek gastrik hacmin engellenmesi gastrik mayii aspirasyonu açısından önemlidir. Bu amaçla gastrik motiliteyi arttıracak ilaçlar kullanılır; mümkünse morfin ve antikolinerjik ilaçlardan kaçınılır (96).

2.13.3 Ventilasyon devreleri

Tek kullanımlık devrelerin pahalı oluşu sebebiyle, kalıcı devreler veya tekrar kullanılabilen devreler kullanılabilir. Kalıcı ventilasyon devreleri hastadan hastaya değiştirildiğinde sterilize edilmelidir. MV uygulanan herhangi bir olgudaki ventilasyon devresinin günlük değişimi önerilmemekte ancak içinde sekresyon veya kan birikmesi durumunda değiştirilmelidir (97).

2.13.4 Pozisyon

45°'lik oturur pozisyon aspirasyon olasılığını azalttığından ventile edilen hastaların rutin pozisyonları 45° derece oturur pozisyon olmalıdır. Transport sırasında bile bu postur korunmalıdır. Postural osilasyon/rotasyon uygulanması solunum sisteminde birikmiş sekresyonların drenajını sağlar ve atelektazi gelişmesini önleyerek VİP olasılığını azaltır (33).

2.13.5 Trakeal sekresyonların temizlenmesi

Hava yollarındaki sekresyonun aspire edilerek temizlenmesi, enfeksiyon gelişimini önlemek açısından önemlidir. Bu amaçla; yeni bir gelişme kapalı aspirasyon sondası kullanımıdır. Pek çok çalışma yapay solunum uygulaması sırasında kapalı aspirasyon sondası kullanımının enfeksiyon olasılığını azaltan faktör olarak rol oynadığını göstermiştir (32).

2.13.6 Stres ülseri profilaksisi

Gastrik asiditeyi azaltarak stres ülser gelişmesini azaltan ilaçlar gastrik kolonizasyon olasılığını arttırarak VİP gelişme olasılığını arttıracaklardır. Bu konuda

yapılmış pek çok çalışma vardır ve kesin sonuca ulaşamamış olsa da en azından rutin gastrik asiditeyi azaltan ilaçların kullanımından kaçınılmalı ve sitoprotektif ilaçlar kullanılmalıdır (98).

2.13.7 Nemlendirici sistemler

Isı nem değiştirici sistemler “Heat Moisture Exchanger (HME)” ve ısıtıcı nemlendirme sistemleri (Heated-Humidifier) bu amaçla kullanılmaktadır. HME’ler devrelerde kondansasyonu azaltarak, devrelerle entübasyon tüpü arasında kaba filtre rolü oynayarak, enfeksiyon riskini azaltırlar. HME bariz kirlendiğinde veya haftada bir değiştirilmelidir (99).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma; 01.01.2008 – 31.12.2010 tarihleri arasında 8 yatak kapasiteli Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde yapıldı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurul Onayı alındıktan sonra hastalara ait dosyalar incelenerek 485 hasta çalışmaya dahil edildi. Preoperatif VIP tanı kriterlerine sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya; HIV seropozitif, immünsüpresif tedavi alanlar, onkolojik hastalar, radyoterapi ve kemoterapi uygulanan hastalar dışında en az 48 saat süreyle endotrakeal entübasyon uygulanıp mekanik ventilatöre bağlanan tüm hastalar çalışmaya alındı. Bu hastalara YBÜ’ne kabullerinden hemen sonra beslenmeleri ve oral ilaçlarını alabilmeleri için nazogastrik sonda, idrar takibi için foley sonda ve santral venöz basınç (CVP) izlemi ve parenteral beslenme amacıyla CVP kateteri takıldı. Klinik olarak VIP tanısı konulan hastaların MV süreleri kaydedildi. Hastalardan ETA örnekleri Lukens kültür toplama kabı ile alındı. Klinik olarak VIP, iki günün üzerinde izlemi olan, klinik ve laboratuvar bulgularıyla enfeksiyon düşünülen (ateş > 38.2°C, bol pürülan trakeobronşiyal sekresyon, lökositoz, akciğer grafisinde yeni infiltrasyon) hastalarda tanımlandı (46).

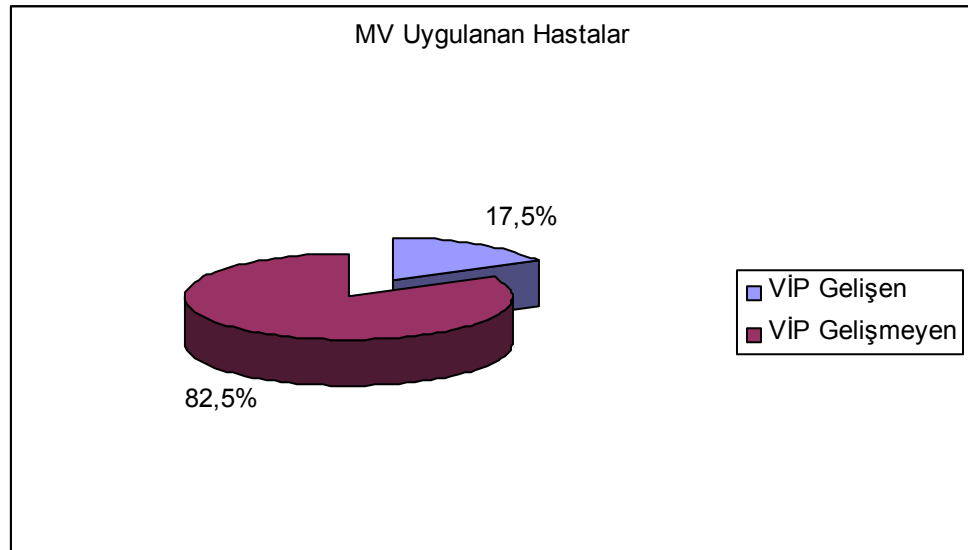
ETA örneğinin alınması: 14 F steril aspirasyon sondası endotrakeal tüp içerisinden ve distal kısmı 2 cm daha içeri girecek şekilde ilerletildi. Aspirasyon sondasının ucu 40 ml hacmindeki aspirat tüpüne sokulup aspirat tüpünün diğer ucu aspirasyon cihazına bağlandı. Aspirat tüpü içinde 5-10ml ETA elde edildi (100).

Mikrobiyolojik işlemler: Örnekler, alındıktan sonra 30 dakika içinde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. 1 ml ETA 1 ml steril serum fizyolojik ile

karıştırılıp mekanik olarak 1 dk karıştırıldıktan sonra % 5 koyun kanlı agar, çikolata agar ve eosin methylene blue (EMB) agar besiyerlerine 10 µl miktarda ekildi. Çikolata agar besiyerleri %5–10 CO₂ ortamda 37⁰ C sıcaklıktaki etüvde inkübe edildi. %5 koyun kanlı , çikolata ve EMB agar değerlendirilmek üzere 24–48 saat süre ile bekletildi. Üreyen bakteri kolonileri; (koloni sayısı) X (sulandırma oranı)⁻¹ X 10 şeklinde kantitatif olarak hesaplandı (4,100–102). ETA örneklerinde 10⁵ colony forming unit (cfu)/ml ve üzeri düzeyinde üreme anlamlı olarak kabul edildi ve bunun altındaki değerler kolonizasyon olarak kabul edildi (1,4,80,103,104). Üreyen bakterilerin identifikasyonu The Phoenix System (BD Biosciences, Sparks, Maryland, USA) ile yapıldı. Corynebacterium spp., A grubu β hemolitik streptokok, Neisseriae spp. normal boğaz florasında bulunduğuundan VİP etkeni olarak tanımlanmadı. Virüs ve mantarlar bu çalışmada değerlendirilmedi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada; YBÜ'ne kabul edilen ve MV uygulanan 485 hastanın dosyaları incelenmiş olup; 85 hastaya klinik olarak VİP tanısı konmuştu (Şekil 1). Yaşları 11–85 arasında değişen ve VİP tanısı konan hastaların yaş ortalaması 49 ±17.3 olarak tespit edildi. Hastaların ortalama MV süresi 20±22 olarak saptanmıştır. Hastaların 34'ü (%40) kadın ve 51'i (%60) erkek idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların primer (altta yatan) hastalıkları Tablo 3'te gösterilmiştir.

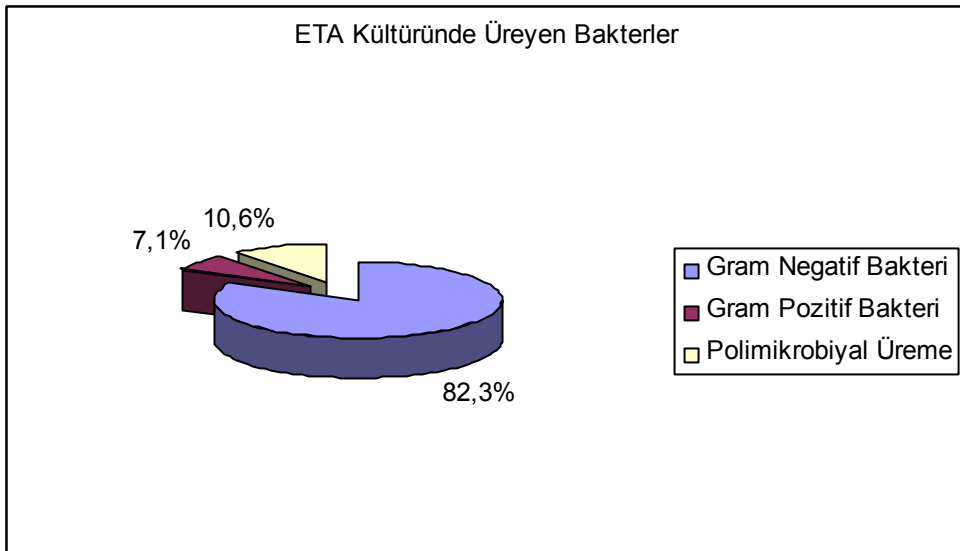


Şekil 1: Mekanik Ventilasyon Uygulanan Hastalarda VİP Gelişimi Oranı

Tablo 3: VİP Hastalarında Altta Yatan Hastalıklar ve Dağılımı

Primer hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
Multipl travma	26	30.6
Kardiyak hastalıklar	16	18.8
Santral sinir sistemi hastalıkları	14	16.5
Çeşitli operasyonlar	9	10.6
Sepsis	8	9.4
Diğer (2 hasta elektrik çarpması, 2 hasta anafilaktik şok, 1 hasta angioödem, 1 hasta böbrek yetmezliği, 1 hasta KOAH)	7	8.2
İntoksikasyon	5	5.9
Toplam	85	100

Hastalara yapılan ETA kültüründe; 70 hastada (% 82.3) Gram negatif bakteri, 6 hastada (%7.1) Gram pozitif bakteri üredi. 9 hastada ise (%10.6) polimikrobiyal üreme vardı (Şekil 2). Üreyen bakterilerin dağılımı Tablo 4’te gösterilmiştir.

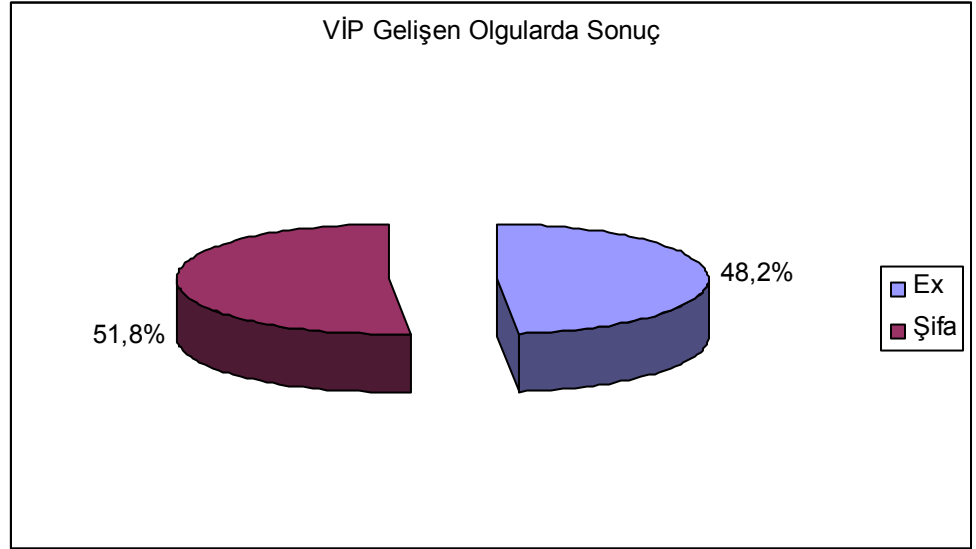


Şekil 2: ETA Kültüründe Üreyen Bakteriler

Tablo 4: ETA Kùltüründe Üreyen Bakteriler ve Dağılımı

Üreyen bakteri	Sayı (n)	Yüzde(%)
Acinetobacter baumannii	33	38.8
Klebsiella türleri	11	12.9
Pseudomonas aeruginosa	10	11.8
Polimikrobiyal bakteriler	9	10.6
Enterobacter türleri	6	7.1
Staphylococcus aureus	6	7.1
Escherichia coli	4	4.7
Citrobacter freundii	4	4.7
Proteus türleri	2	2.3
TOPLAM	85	100

Klinik olarak VİP tanısı konan 85 hastadan 41 tanesi ex olurken 44 hasta şifa ile taburcu edilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3: VİP Gelişen Olgularda Sonuçların Dağılımı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; VİP tanısında uygulanması kolay olan ETA kantitatif kültürü ile VIP etkenlerinin saptanması amaçlanmıştır. VİP tanı kriterleri arasında; özellikle bronkoskopik ve non-bronkoskopik yöntemlerle yapılan kantitatif kültür de sayılmaktadır (1).Olası tanı kriterlerinde ise yeni başlayan veya ilerleyici olan infiltrasyon ve pürülan sekresyon varlığının yanında akciğer dokusunun histopatolojik olarak incelenmesi ya da bu inceleme yapılamayacaksa bronkoalveolar lavaj (BAL), korunmuş fırçalama yöntemi (PSB) veya korunmuş BAL yöntemlerinden birisi kullanılarak üst solunum yolları florasına bağlı kontaminasyonu önleyerek alınan materyalin pozitif kantitatif kültürü gerekmektedir (1,103,105–107). Bu çalışmanın yapıldığı ünite gibi bronkoskopinin bulunmadığı merkezlerde ise VİP tanısı için kullanılan en yaygın metot ETA kantitatif kültürünün yapılmasıdır. Üst solunum yolları florasına bağlı kontaminasyonun fazla olması bu yöntemin en önemli dezavantajıdır. Akciğer histolojisi ve ETA kantitatif kültürü kıyaslandığı çalışmalarda histopatolojik olarak VİP tanısı konan olguların %86-100'ünde ETA kantitatif kültüründe anlamlı derecede üreme saptanmıştır (12,53,108). Son zamanlarda yapılan çalışmalar ETA kantitatif kültürünün invaziv teknikler kadar kullanılabilir bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır. Duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması, non invaziv olması, ucuz olması; ETA örneklerinin tercih sebepleri arasında gösterilmektedir (1,9,53,109). Postmortem akciğer biyopsilerinin incelendiği dört çalışmada; önceden antibiyotik kullanımı öyküsü olan ve pnömoninin histopatolojik olarak tespit edildiği birçok hastanın bronkoskopik örnek kültürlerinde üreme gözlenmemiş veya minimal üreme gözlenmiştir (110). Yapılan ayrı bir çalışmada ise antibiyotik tedavisi alan hastalarda ETA'nın kantitatif olmayan kültürünün kantitatif olandan daha üstün olduğu saptanmıştır (111). Yapılan çalışmalarda; kantitatif kültürünün eşik değeri 10^5 cfu/ml olarak alındığında; ETA sensitivitesi %76–84, spesifitesi %66–90 olarak bulunmuştur (4,109). Bu yöntemle eşik değerin üzerinde koloni sayısının tespiti VİP tanısı için etken mikroorganizma olabileceğini, eşik değerin altında koloni sayısı ise kolonizasyon ve kontaminasyon ihtimalini düşündürmektedir (1). Bu çalışmada kontrol grubunun olmayışı nedeniyle ETA kantitatif kültürü yönteminin sensitivite ve spesifite değerleri; VİP tanısının klinik ve radyolojik olarak saptanmış olması nedeniyle; hesaplanamamıştır. Klinik

olarak VİP tanısı konan hastalarda yapılan bir çalışmada; ETA, BAL ve KF yöntemleriyle alınan örneklerin kantitatif kültürleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (112).

Bu çalışmada; MV uygulanan 485 hastanın 85'ine (%17.5) klinik olarak VİP tanısı konmuştur. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel YBÜ'de yapılan çalışmada (46); hastaların %19.1'inde VİP saptanmıştır. Ayrıca 9 Avrupa ülkesinden 29 YBÜ'nin katıldığı çok merkezli çalışmada (113); VİP gelişim oranı %19.08 olarak saptanmıştır. Ventilatör ilişkili pnömoni; yoğun bakım ünitesiyle ilişkili en sık hastalıktır ve genel olarak % 6–52 oranında görülmektedir. Bu çalışmada hastaların %60'ının erkek olduğu saptanmıştır ancak yapılan birçok çalışmada; hastaların cinsiyetinin VİP gelişimi üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır (114). Çalışmada hasta grubunun yaş ortalamasının 49 (SD=17.3) olması nedeniyle hasta grubu VİP gelişmesi yönünden risk taşımaktadır çünkü ileri yaş nazokomiyal pnömoni için 2–3 kat risk artışına neden olmaktadır (40,46).

Bu çalışmada; klinik olarak VİP tanısı konan hastalarda mortalite oranı % 48.2 olarak bulunmuştur. YBÜ'lerinde MV; yaşam kurtaran bir işlem olmakla birlikte, VİP gibi yüksek mortalite nedeni olan bir duruma da zemin hazırlamaktadır. Yapılan çalışmalarda; VİP'de kaba mortalite %20–65 arasında bildirilmektedir (115). Kullanılan tanı yöntemleri ve hasta popülasyonlarının farklı olması mortalite oranlarında farklılığa neden olmaktadır.

Bu çalışmada; VİP gelişen olgularda ortalama MV süresi 20 ± 22 olarak saptanmıştır. YBÜ'lerinde VİP sıklığı ünitenin tipine ve enfeksiyon kontrol önlemlerine bağlı olarak değişmekle beraber 7.3 – 66.6/1000 ventilatör günü arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (46). MV'a bağlı gün sayısının ≥ 5 olması risk olarak tanımlanmış olup mekanik ventilatöre bağlı her gün VİP gelişimi için %1–3 oranında risk artışına sebep olmaktadır (26,40,43,46,116,117). Bu yüzden hasta grubunda etkenin izolasyonu ve uygun antibiyoterapi için kantitatif kültürün yapılması daha da önem kazanmıştır. Bu çalışmada VİP gelişen hastalarda literatürle uyumlu olarak, entübasyon süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir. YBÜ'lerinde mümkün olduğunca invaziv ventilasyondan kaçınılmalı, ekstübasyon endikasyonları iyice gözden geçirilip non invaziv ventilasyon kullanımı ile solunum desteklenmesinin yolları aranmalıdır.

Ventilatör ilişkili pnömoni etkenlerinin çoğunluğu bakteriyel ajanlardır ve bunların büyük bir kısmını da Gram negatif bakteriler oluşturur. Anaerob etkenlere sıklıkla rastlanmamaktadır (28). YBÜ’nde klinik olarak VİP tanısı konulurken kullanılan metotlara göre tespit edilen etkenlerin dağılımı değişse bile en sık izole edilen bakteriler Gram negatif bakterilerdir. Gram pozitif bakterilerden ise en sık *S.aureus* VİP’de etken olmaktadır (1,46,116,118,119). Bu çalışmada; % 82.3 Gram negatif bakteri, %7.1 Gram pozitif bakteri üredi. %10.6 oranında polimikrobiyal üreme tespit edildi. Kantitatif kültürlerde Gram negatif etkenlerin ilk sırada olduğu görülmüştür. En sık izole edilen etkenler; %38.8 oranında *A. baumannii*, %12.9 oranında *Klebsiella* türleri, %11.8 oranında *P. Aeruginosa*, %7.1 oranında *Enterobacter* türleri ve %7.1 oranında *S. aureus* olarak tespit edilmiştir. İzole edilen etkenlerin büyük bir kısmını tedavi edilmesi zor bakteriler oluşturmaktadır. İzole edilen 6 tane *S.aureus* suşunun 4 tanesi (%66.6) metisiline dirençli *S. aureus* idi. Bunun nedenleri arasında hasta grubumuzun VİP gelişmesi açısından yüksek risk taşıması sayılabilir. VİP’in erken tanısı, etken olan bakterinin doğru tanımlanması ve uygun tedavinin erken başlanması mortalite açısından önemlidir. Yapılan bir çalışmada; kantitatif kültürün yapılmasıyla %80 hastada 2–24 saat içinde doğru tanı ve uygun tedavinin verilmesini sağlamış ve antibiyotik almayacak hastaların yaklaşık üçte ikisi saptanmış ve gereksiz antibiyotik kullanımı engellenmiştir (120).

Yapılan diğer çalışmalarda da son yıllarda en sık saptanan etkenlerin; *S.aureus*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* türleri, *E. coli* ve *Enterobacter* türleri olduğu gösterilmiştir (55). VİP patojenleri için spesifik risk faktörleri arasında: *P.aeruginosa* için; uzamış yoğun bakımda kalış süresi, steroid ve uygunsuz antibiyotik kullanımı; *S. aureus* için koma, kafa travması, IV ilaç öyküsü; *Acinetobacter* türleri için önceden antibiyotik kullanımı ve mekanik ventilasyon bildirilmiştir (28).

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak; tanı koymada her zaman klinik kriterlerin ön planda olmasına rağmen; klinik ve radyolojik bulgularla VİP’in tanısı zor olup; şüpheli olgular için tanısal testler gerçekleştirilmektedir. Etyolojik tanıda genellikle alt solunum yolu örneklerinin kantitatif kültürleri kullanılmaktadır. Kolay, ucuz ve daha az deneyim gerektiren ETA’nın kantitatif kültürünün bronkoskopik yöntemlerin uygulanamadığı ünitelerde bronkoskopik yöntemlere alternatif bir tanı yöntemi olarak

kullanılabileceği düşünölmektedir. Ancak ciddi olgular ve ampirik tedaviye yanıtız hastalarda invaziv tekniklerin uygulanması gerekebilmektedir. Kantitatif költürle kolonizasyon-patojen etken ayrımının daha güvenilir bir şekilde yapılması ETA örneklerinin kantitatif költürünün tanısında uygun yöntem olduğunu vurgulanması ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada değeriendirilen trakeal aspirat örneklerinde halen en sık izole edilen patojenlerin Gram Negatif bakteriler olduğu ancak Gram pozitif patojenlerin de önemsenmesi gerektiği saptanmıştır. Her ünitenin, kendi üreyen etkenlerini ve antibiyotik direnç oranlarını izleyerek tedavi ve kontrol seğıeneklerini bu bilgiler üzerine yapılandırması gerekmektedir. Her YBÜ kendi olanakları ölçüsünde VİP tanısında kullanacağı yöntemi belirlemeli ve VİP’te uygun ve erken tedavi için gayret sarf etmeli ve YBÜ kalite iyileştirme programları özellikle enfeksiyon kontrolüne odaklanmalıdır.

7. ÖZET

Özellikle Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan, pnömoni hikayesi bulunmayan ve entübasyonu takip eden 48–72 saat sonra gelişen alt solunum yolu enfeksiyonları, ventilatör ilişkili pnömoni olarak tanımlanmaktadır. Tanı genellikle klinik, radyolojik, mikrobiyolojik verilere göre konur Bu çalışmanın amacı; klinik olarak ventilatör ilişkili pnömoni tanısı almış hastalarda; uygulanması kolay olan endotrakeal aspirat kantitatif kültür sonuçlarının değerlendirilmesidir. Bu retrospektif çalışma; 01.01.2008 – 31.12.2010 tarihleri arasında 8 yatak kapasiteli Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde yapıldı. Preoperatif ventilatör ilişkili pnömoni tanı kriterlerine sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalardan alınan endotrakeal aspirat örnekleri bakteriyolojik işlemler ve tanımlama için Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderildi. Bu çalışmada; Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen ve mekanik ventilasyon uygulanan 485 hastanın dosyaları incelenmiş olup; 85 hastaya klinik olarak ventilatör ilişkili pnömoni tanısı konmuştu. Yaşları 11–85 arasında değişen ve ventilatör ilişkili pnömoni tanısı konan hastaların yaş ortalaması 49 ± 17.3 olarak tespit edildi. Hastaların ortalama mekanik ventilasyon süresi 20 ± 22 olarak saptanmıştır. Hastaların 34'ü (%40) kadın ve 51'i (%60) erkek idi. Hastalara yapılan endotrakeal aspirat kültüründe; 70 hastada (% 82.3) Gram negatif bakteri, 6 hastada (%7.1) Gram pozitif bakteri üredi. 9 hastada ise (%10.6) polimikrobiyal üreme vardı. Klinik olarak ventilatör ilişkili pnömoni tanısı konan 85 hastadan 41 tanesi ex olurken 44 hasta şifa ile taburcu edilmiştir.

Sonuç olarak; her ünitenin, kendi üreyen etkenlerini ve antibiyotik direnç oranlarını izleyerek tedavi ve kontrol seçeneklerini bu bilgiler üzerine yapılandırması gerekmektedir. Her Yoğun Bakım Ünitesi kendi olanakları ölçüsünde ventilatör ilişkili pnömoni tanısında kullanacağı yöntemi belirlemeli ve ventilatör ilişkili pnömonide uygun ve erken tedavi için gayret sarf etmeli ve Yoğun Bakım Ünitesi kalite iyileştirme programları özellikle enfeksiyon kontrolüne odaklanmalıdır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Ventilatör ilişkili pnömoni, yoğun bakım ünitesi, endotrakeal aspirat

8. ABSTRACT

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is defined as pneumonia occurring more than 48–72 hours after the initiation of endotracheal intubation and mechanical ventilation especially in Intensive Care Unit (ICU). Diagnosis is usually based on clinical, radiological, microbiological data. The aim this study is to evaluate the results of the quantitative cultures of Endotracheal Aspirate (EA) in patients that are clinically diagnosed as VAP. This retrospective study was performed between 01.01.2008–31.12.2010 in 8-bed capacity Dicle University Faculty of Medicine Anesthesiology and Reanimation ICU. Patients with a preoperative diagnostic criteria of VAP were excluded. The EA specimens collected from patients were sent to Microbiology Laboratory for bacteriological procedures and identification.

85 of the 485 patients included in this study were diagnosed clinically as VAP. The mean age of patients was 49 ± 17.3 years and the ages was ranging between 11–85 years. The mean duration of MV was 20 ± 22 days. 34 patients (40%) were female and 51 (60%) were male. The EA cultures yielded gram-negative bacteria in 70 patients (%82.3), gram-positive bacteria in 6 patients (%7.1) and polymicrobial organisms in 9 patients (%10.6) (Table 1). Of the 85 clinically diagnosed as VAP patients; 41(%48.2) were died, while 44 patients (%51.8) were discharged from the hospital.

In conclusion; each unit should follow their own bacteriologic flora and antibiotic resistance rates and should identify options for the treatment and control of infections. Each ICU should determine their own methods for the diagnosis of VAP and perform appropriate and early treatment of VAP and focus on ICU quality improvement programs; particularly in infection control.

KEYWORDS: Ventilator associated pneumonia, Intensive care unit, Endotracheal aspirate

9. KAYNAKLAR

- 1- Şafak B, Çiftçi İH, Kızıldı N, Aktepe OC, Çetinkaya Z, Altındış M. Ventilator ilişkili pnömoni tanısında endotrakeal aspirat kültürleri: 2004–2006 yılları sonuçları. *Ankem Derg* 2007;21(2):81–85.
- 2- Bonten MJM, Gaillard CA, Ramsay G. The pathogenesis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 1995; Berlin: Springer Verlag:711.
- 3- Meyancı G, Öz H, Torun MM. Mekanik Ventilasyon Uygulaması Sırasında Gelişen Pnömoniler. *Cerrahpaşa J Med.* 1999; 30(3):214–220.
- 4- Elatrous S, Boukef R, Ouanes BL, Marghli S, Noura S, Abroug F, Nouman S. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: agreement between quantitative cultures of endotracheal aspiration and plugged telescoping catheter. *Intensive Care Med.* 2004; 30:853–858.
- 5- Bowlon DL. Nosocomial pneumonia in the ICU. *Chest.* 1999;11(5):28–33.
- 6- Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Giberl C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in Intensive Care Units. *JAMA.* 1996; 275:866–869.
- 7- Erden V, Başaranoğlu G, Delatioğlu H, Beycan İ. Ventilatorle ilişkili pnömoni tanısında bronkofiberoskopik korunmuş fırça ve non bronkoskopik korunmuş bronkoalveolar lavaj. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2004;4(2):126–130.
- 8- Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Neviere R, Sauhier F, Mathieu D, Durocher A, Ramon P, Tonnel AB. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standart. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1878–1888.
- 9- El-Ebiary M, Torres A, Gonzales J, de la Bellacasa JP, Garcia C, Jimenez de Anta MT, Ferrer M, Rodriguez-Rosin R. Quantitative cultures of endotracheal aspirat for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148: 1552–1557.
- 10- Marquette CH, Georges H, Wallet F, Roman P, Sauhier F, Neviere R, Mathieu D, Rime A, Tonnel AB. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirat with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:138–144.

- 11- Sauaia A, Moore FA, Moore BE, Haenel JB, Kaneer L, Rd FA, Diagnosing pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: endotracheal aspirate versus bronchoalveolar lavage. *Trauma*. 1993;35:512–517.
- 12- Torres A, Martos A, de la Bellacasa JP, Ferrer M, El-Ebiary M, Gonzales J, Gene A, Rodriguez-Rosin R. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush, and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147: 952–957.
- 13- Jourdain B, Novara A, Joly-Guilloi ML, Dombret MC, Cavlat S, Trouillet JL, Gibert C, Chastre J. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:241–246.
- 14- Cook D, Mandell L, Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000; 117: 195–197.
- 16- Craven DE, Steger KA, Laforce FM. (Ed: Bennett JV, Brachman PS.) *Hospital Infections*, Fourth Edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 487–513, 1998.
- 17- Griffin JJM. New approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Medical Clinics of North America*. 2004; 78(5): 1091–1121.
- 18- Haley RW, Hooton TM, Culver DH, Stanley RC, Emorl TG, Hardison CD, Quade D, Shachtman RH, Schaberg DR, Shah BV. Nosocomial infections in US hospitals, 1975–1976: estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med*. 1981;70:947–959.
- 19- Pennington JE. Nosocomial respiratory infection. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennet JE, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. St Louis, MO: Churchill Livingstone; pp. 2199–2205, 1990.
- 20- Chastre J, Fagon JY. Pneumonia in the ventilator-dependent patients. In: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation*. New York: McGraw-Hill; pp. 857–890, 1994.
- 21- Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring hospital-acquired infections to promote patient safety: United States, 1990–1999. *MMWR*. 2000; 49: 149–153.

- 22- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control*.1999;27:520–532.
- 23- Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, Gibert C. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:877–884.
- 24- Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, Celis R, Rodriguez-Roisin R. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:523–528.
- 25- Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, Gibert C. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157: 1165–1172.
- 26- Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1993;104:1230–1235.
- 27- Efrati S, Deutsch I, Antonelli M, Hockey PM, Rozenblum R, Gurman GM. Ventilator associated pneumonia: current status and future recommendations. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2010; 24:161–168.
- 28- Uçgun İ. Mekanik Ventilasyon Komplikasyonları. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2008; 8(1):44–59.
- 29- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999; 115:462–474.
- 30-Erişim:<http://www.gata.edu.tr/cerrahibilimler/anestezi/Sunu/Yogunbakimin> tarihcesi. ppt. erişim tarihi; 01.02.2011.
- 31- Erişim: <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/reanimasyonnot/newpage12.htm>, erişim tarihi; 01.02.2011.
- 32- Keleghan S. An effective quality improvement program for prevention of nosocomial ventilator pneumonia. *Am J Infect Cont*. 1993;21:322.
- 33- Özyardımcı N. Non spesifik Akciğer Hastalıkları, Kutlay O, Kahveci FŞ; Mekanik ventilasyon ve KOAH. Bursa 1999. Cilt 2:1158–71.

- 34- Barlett JG. Therapy Of The Respiratory Airway Infections. 1997.
- 35- Arseven O. Atipik Pnömoniler ve Klinik. Klimik Derg. 1994; 7(3): 117–120.
- 36- Barlett JG, Gorbach SL. The Triple Threat of Aspiration Pneumonia. Chest. 1975; 68(4):560–566.
- 37- Biberoğlu K, Kılınç O, Çakır N, Çalangu S, Moral AR, Osma E, Uçan ES ve ark. Hastane kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi. Toraks Bülteni. 1998; 3(1): 15–25.
- 38- Biberoğlu K. Ventilatör ilişkili pnömoni. Yoğun bakım dergisi. 2001; 1(2): 98–105.
- 39- Strausbaugh L. Nosocomial respiratory infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone. pp: 3020–3027. 2000.
- 40- 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.
- 41- Klompas M, Kulldorff M, Platt R. Risk of Misleading Ventilator-Associated Pneumonia Rates with Use of Standard Clinical and Microbiological Criteria. Clinical Infectious Diseases. 2008; 46:1443–6.
- 42- Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: incidence and risk factors. J Infect Dev Ctries. 2009; 3(10):771–777.
- 43- Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: A review. European Journal of Internal medicine. 2010;21:360–368.
- 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 ID, Johanson WG. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. Chest. 1981; 80:254–258.
- 46- Yılmaz G, Çaylan R, Ulusoy H, Aydın K, Erciyes N, Köksal İ. Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Ventilatörle İlişkili Pnömonilerin Değerlendirilmesi. Yoğun Bakım Dergisi. 2004; 4(2):131–137.
- 47- Saltoğlu N. Ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesi ve kontrolü. Hastane Enfeksiyonları: Korunma ve kontrol Sempozyum dizisi. 2008; 60:89–103.

- 48- Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest*. 1995; 108:1655–1662.
- 49- Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1818–1824.
- 50- Lossos IS, Breuer R, Or R, Strauss N, Elishoov H, Naparstek E, Aker M, Nagler A, Moses AE, Shapiro M. Bacterial pneumonia in recipients of bone marrow transplantation. A five-year prospective study. *Transplantation*. 1995;60:672–678.
- 51- Bregeon F, Ciais V, Garret V, Gregoire R, Saux P, Gainnier M, Thirion X, Drancourt M, Auffray JP, Papazian L. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? *Anesthesiology*. 2001;94: 554–560.
- 52- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*. 1993;94: 281–288.
- 53- Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, Jacobs MR, Eckstein E, Tweardy D, Toossi Z, Chmielewski R, Marino J, King CH, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135: 426–462.
- 54- Craven DE, Hjalmarson KI. Ventilator-Associated Tracheobronchitis and Pneumonia: Thinking Outside the Box. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51(S1):59–66.
- 55- Jones RN. Microbial Etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51(S1):81–87.
- 56- Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, Pierrin G, Gouin F. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology*. 1996;84:280–287.
- 57- Wagh H, Acharya D. Ventilator associated pneumonia- an overview. *BJMP*. 2009; 2(2):16–19.
- 58- Craven DE. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:186–187.

- 59- Doğanay M, Ünal S, Biberoglu K. nazokomiyal Pnömoni. Hastane Enfeksiyonları 2003; 519–530.
- 60- Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med.* 1987; 13:342–346.
- 61- Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jae-schke RZ, Brun-Buisson C. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998; 129:433–440.
- 62- Joshi N, Localio AR, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med.* 1992; 93:135–142.
- 63- Antonelli M, Moro ML, Capelli O, De Blasi RA, D'Errico RR, Conti G, Bufi M, Gasparetto A. Risk factors for early onset pneumonia in trauma patients. *Chest.* 1994; 105:224–228.
- 64- Cunnion KM, Weber D J, Broadhead WE, Hanson LC, Pieper CF, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:158–162.
- 65- Daschner F, Kappstein I, Engels I, Reuschenbach K, Pfisterer J, Krieg N, Vogel W. Stress ulcer prophylaxis and ventilation pneumonia: prevention by antibacterial cytoprotective agents? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1988;9:59–65.
- 66- Hill JD, Ratliff JL, Parrott JC, Lamy M, Fallal RJ, Koeniger E, Yaeger EM, Whitmer G. Pulmonary pathology in acute respiratory insufficiency: lung biopsy as a diagnostic tool. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;71:64–71.
- 67- Ayala A, Perrin MM, Meldrum DR, Ertel W, Chaudry IH. Hemorrhage induces an increase in serum TNF which is not associated with elevated levels of endotoxin. *Cytokine.* 1990;2:170–174.
- 68- Pugin J: Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anesthesiol* 2002; 68: 261–265.
- 69- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ: Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138: 110–116.
- 70- Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and

nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar la-vage fluid. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143:1121–1129.

71- Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-Associated Pneumonia: The Clinical Pulmonary Infection Score as a Surrogate for Diagnostics and Outcome Clinical Infectious Diseases. 2010; 51(S1): 131–135.

72- Kaya A, Çelik G. Hastane kökenli pnömonide tanı. *Güncel Akciğer Hastalıkları Serisi.* 2004;8:26–43.

73- Torres A, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, Gonzalez J, Rodriguez-Roisin R, Jimenez de Anta MT, Agusti Vidal A. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1989;40:306–310.

74- Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med.* 1972;77:701–706.

75- Villers D, Derriennic M, Raffi F, Germaud P, Baron D, Nicolas F, Courtieu AL. Reliability of the bronchoscopic protected catheter brush in intubated and ventilated patients. *Chest.* 1985;88:527–530.

76- Lambert RS, Vereen LE, George RB. Comparison of tracheal aspirates and protected brush catheter specimens for identifying pathogenic bacteria in mechanically ventilated patients. *Am J Med Sci.* 1989;297:377–382.

77- Baselski V. Microbiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* 1993;7:331–357.

78- Sevinç C. Ventilatör ilişkili Pnömoninin Non-invaziv ve İnvaziv Yöntemlerle Mikrobiyolojik Tanısı. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2007;7(3):287–291.

79- Bregeon F, Papazian L, Thomas P, Carret V, Garbe L, Saux P, Dran-court M, Auffray JP. Diagnostic accuracy of protected catheter sampling in ventilator-associated bacterial pneumonia. *Eur Respir J.* 2000; 16:969–975.

80- Rouby JJ, Marin de Lasela E, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, Le Carpentier Y, Grosset J, Viars P, Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspect. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146 :1059–1066.

- 81- Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, Basset F, Gibert C. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:231–240.
- 82- Torres A, Fabregas N, Ewig S, de la Bellacasa JP, Bauer TT, Ramirez J. Sampling methods for ventilator-associated pneumonia: validation using different histologic and microbiological references. *Crit Care Med*. 2000;28:2799–2804.
- 83- Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest*. 1988; 93:318–324.
- 84- File Jr. TM. Recommendations for Treatment of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia: Review of Recent International Guidelines. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51(S1): 42–47.
- 85- Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med*. 1996;22:387–394.
- 86- Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:196–200.
- 87- Bryan CS, Reynolds KL. Bacteremic nosocomial pneumonia. Analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129:668–671.
- 88- Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:608–613.
- 89- Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, Mariano N, Marks S, Burns JM, Dominick D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280:1233–1237.
- 90- Kollef MH, Sharpless L, Vlasnik J, Pasque C, Murphy D, Fraser VJ. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. *Chest*. 1997; 112:666–675.
- 91- Prescott HC, O'Brien JM. Prevention of ventilator-associated pneumonia in adults. *f1000 Medicine Reports*. 2010, 2:15.

- 92- Baksan S. Postoperatif pnömoni: önlem metotları ve destek tedavi. ANKEM Derg. 2010; 24(3):152–156.
- 93- Klompas M. Prevention of ventilator associated pneumonia. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010; 8(7): 791–800.
- 94- Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions (CASS) in cardiac surgery patients. Chest. 1999; 116:1139.
- 95- Kollef MH. Nonpharmacologic prevention of ventilator-associated pneumonia (VAP). In: Vincent JL (ed). Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Hiedelberg: Springer-Verlag, pp:122, 2000.
- 96- Çakar N. Ventilatör ilişkili Pnömoniyi Önleme Teknikleri. Yoğun Bakım Dergisi 2002; 2(Ek 1):93–96.
- 97- Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. A risk factor for nosocomial pneumonia? Am Rev Respir Dis. 1984; 129:625.
- 98- Tyraba MY. Sucralfate versus antacids or H₂-antagonists for stress ulcer prophylaxis: A meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. Crit Care Med 1991; 19:942.
- 99- Kirton OC, De Haven B, Morgan JP, Morejon O, Civetta JM. A prospective randomized comparison of an in-line heat moisture exchange filter and heated wire humidifiers: Rates of ventilator-associated (community-acquired) or late onset (hospital acquired) pneumonia and evidence of endotracheal tube occlusion. Chest. 1997; 112:1055.
- 100- Steven H, David E, Richard H, Steven C, Kenneth R, Neil B, David F. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia. A Comparison of histologic microbiologic and clinical criteria. Chest. 1997; 112:445–457.
- 101- Camargo LFA, De Marco FV, Barbas CSV, Hoelz C, Bueno MAS, Rodrigues Jr M, Amado VM, Caserta R, Martino MDV, Pasternak J, Knobel E Ventilator-associated pneumonia: Comparison between quantitative and qualitative cultures of tracheal aspirates. Critical Care 2004;8:422–430.

- 102- Mimos O, Karim A, Mazoit JX, Eduard A, Leprnce S, Nordmann P. Gram staining of protected pulmonary specimens in the early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Br. J. Anaesth.* 2000; 85:735–739
- 103- Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Heams ML, The safety and diagnostic accuracy of mini-bronchoalveolar lavage in the patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med.* 1995;122:743–748.
- 104- Papazian L, Thomas P, Garbe L. et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1982–1991.
- 105- McEarchern R, Campell GD. Hospital acquired pneumonia: Epidemiology, etiology and treatment. *Inf Dis Clin N Amer.* 1998;12:761–79.
- 106- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Braining HA, White J, Nicolas-Cha-noin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639–644.
- 107- Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV Jr. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest.* 1992;102:553–556.
- 108- Torres A, Puig de la Bellacasa J, Xaubert A, Gonzalez J, Rodriguez-Roisin R, Jimenez de Anta, MT, Agusti Vidal A Diagnostic value of telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia using the Metras catheter. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138:117–120.
- 109- Fangio P, Rouquette Vincenti, Rousseau JM, Soullie B, Brinquin L. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a prospective comparison of the telescoping plugged catheter with the endotracheal aspirate. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002; 21:184–192.
- 110- Chastre J, Trouillet JL, Combes A, Luyt CE. Diagnostic Techniques and Procedures for Establishing the Microbial Etiology of Ventilator-Associated Pneumonia for Clinical Trials: The Pros for Quantitative Cultures. *Clinical Infectious Diseases.* 2010; 51(S1):88–92.

- 111- Aydoğdu M, Gürsel G, Hızal K, Ozis TN. Comparison of the serial surveillance with quantitative and non quantitative tracheal aspirate in predicting ventilator-associated pneumonia etiology in patients receiving antibiotic therapy. *Minerva Anestesiol* 2010; 76:600–608.
- 112- Çelik D, Yıldız TS, Ilgazlı A, Willke A, Başyigit İ, Yıldız F, Toker K. Ventilator ilişkili pnömoni tanısında bronkoskopik ve bronkoskopik olmayan yöntemlerin tanısal etkinliklerinin karşılaştırılması. *Solunum*. 2006; 8(3): 95–101.
- 113- Magret M, Amaya-Villar R, Garnacho J, Lisboa T, Diaz E, DeWaele J, Deja M, Manno E, Rello J, The EU-VAP/CAP Study Group. Ventilator-Associated Pneumonia in Trauma Patients Is Associated With Lower Mortality: Results From EU-VAP Study. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care*. 2010; 69 (4): 849–854.
- 114- Uslu M, Öztürk DB, Kuşcu F, Aslan V, Gürbüz Y, Tütüncü EE, Şencan İ. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Ventilatörle İlişkili Pnömoni Gelişmesine Etki Eden Risk Faktörleri. *Klimik Dergisi*. 2010; 23(3): 83–8.
- 115- Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, Attributable Mortality, and Clinical Events as End Points for Clinical Trials of Ventilator-Associated Pneumonia and Hospital-Acquired Pneumonia *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51(1):120–125.
- 116- Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:531–539.
- 117- Apostolopoulou E, Bakakos P, Katostaras T, Gregorakos L. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in 4 multidisciplinary intensive care units in Athens, Greece. *Respir Care*. 2003; 48:681–8.
- 118- Lefcoe MS, Fox GA, Leasa DJ, Sparrow RK, McCormack DG: Accuracy of portable chest radiography in the critical care setting. Diagnosis of pneumonia based on quantitative cultures obtained from protected brush catheter. *Chest*. 1994; 105: 885–887.
- 119- Şerefhanoglu K, Turan H, Doğan R, Bakırcı T, Timurkaynak FE, Arslan H. Genel Yoğun Bakım Ünitesinde Ventilatör İlişkili Pnömoni Etkenleri. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2006;6(3):169–174.

120- Christian BB, Muriel F, Emmanuelle L, Stephanie H, Jean-Ralph Z, Chales C, Bernard M. Contribution of blinded, protected quantitative specimens to the diagnostic and therapeutic management of ventilator associated pneumonia. *Chest*; 2005;128:533–544.