

Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tanısında Kullanılan Endotrakeal Aspirat Kültürü ile Mini-BAL Kültürünün Karşılaştırılması

Comparison of Endotracheal Aspiration and Mini-BAL Culture Results in the Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia

Cumhur ARTUK¹, Hanefi Cem GÜL¹, Gürkan MERT¹, Ahmet KARAKAŞ¹, Orhan BEDİR², Can Polat EYİĞÜN¹

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

¹ Gulhane Military Medical Academy, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey.

² Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

² Gulhane Military Medical Academy, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 14.11.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 13.03.2012

ÖZET

Bu çalışmada, özellikle yoğun bakım ünitelerinde ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP)'ye neden olan olası etkeni hızlı ve doğru tanımlamak için kullanılan endotrakeal aspirat (ETA) ve mini-bronkoalveoler lavaj (BAL) yöntemleriyle alınan kültür sonuçlarının kıyaslanması amaçlanmıştır. Hastanemiz yoğun bakım ünitesinde Haziran 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında mekanik ventilatörde takip edilen 92 hastadan VIP gelişen 30 (%32.2) hasta çalışmaya dahil edilmiştir. VIP tanısı klinik ve radyolojik olarak konulmuş; hastalar klinik pulmoner enfeksiyon skoru (CPIS) skorlama sistemiyle değerlendirilmiş ve tanıda CPIS değerinin > 6 olması dikkate alınmıştır. VIP gelişen hastalardan önce ETA ve 15 dakika sonra mini-BAL örnekleri toplanmış; hastalardan ayrıca iki adet kan kültürü ve idrar kültürleri de alınmıştır. Mikrobiyolojik değerlendirme ve tanımlama, klasik yöntemlerle ve Phoenix 100 otomatize sistemi (BD Diagnostic Systems, ABD) ile yapılmıştır. Kantitatif kültürlerin değerlendirmesinde, BAL örneği için > 10.000 kob/ml, ETA için > 100.000 kob/ml bakteri üremesi anlamlı olarak kabul edilmiştir. Mekanik ventilasyon uygulaması sırasında VIP gelişen (n= 30; 18'i erkek) ve gelişmeyen (n= 62; 39'u erkek) hastaların yaş ortalaması sırasıyla; 68.23 ± 16.19 ve 52.16 ± 10.41 yıl; mekanik ventilasyon uygulama süresi ise sırasıyla; 29.57 ± 15.78 ve 12.11 ± 6.01 gün olarak bulunmuştur. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde; ileri yaş (p< 0.001) ve mekanik ventilasyon uygulama süresinin (p< 0.001), VIP gelişimi açısından bağımsız birer risk faktörü olduğu saptanmıştır. VIP gelişen ve gelişmeyen hastaların CPIS değerleri arasında da is-

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Hanefi Cem Gül, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 06018 Etlik, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 304 4309, **E-posta (E-mail):** hcgul@yahoo.com

tatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla; 6.8 ± 1.15 ve 2.71 ± 1.06 puan; $p < 0.001$). Buna göre, mekanik ventilatörde olan hastalarda VİP tanısında CPIS skoru kullanımının faydalı olacağı düşünülmüştür. Çalışmamızda, VİP'li 30 hastaya ait ETA kültürlerinden 16 suş (altı *Acinetobacter baumannii*, üç *Pseudomonas aeruginosa*, bir *Klebsiella pneumoniae*, altı *Staphylococcus aureus*), mini-BAL kültürlerinden ise 34 suş (16 *A.baumannii*, altı *P.aeruginosa*, dört *Klebsiella pneumoniae*, iki *Escherichia coli*, altı *S.aureus*) izole edilmiştir. ETA kültürlerinde kontaminasyon oranı %27 (8/30) olarak bulunurken, mini-BAL kültürlerinde kontaminasyon izlenmemiştir. ETA kültürlerinin %20 (6/30)'sinde, mini-BAL kültürlerinin ise %7 (2/30)'sinde üreme olmadığı tespit edilmiştir. ETA kültüründe kontaminasyon olan sekiz hastadan alınan mini-BAL kültürlerinden 7 (%87.5)'sinde patojen bakteri üremesi (altı *A.baumannii*, bir *K.pneumoniae*) tespit edilmiştir. Benzer olarak ETA kültüründe üreme olmayan altı hastadan 5 (%83)'inin mini-BAL kültürlerinden patojen bakteri (iki *E.coli*, iki *K.pneumoniae*, bir *P.aeruginosa*) izolasyonu yapılmıştır. Spearman testi ile yapılan istatistiksel analizde, ETA ve mini-BAL yöntemleriyle alınan örneklerin kültür sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiş ($p = 0.464$); ETA ve mini-BAL yöntemleriyle alınan örneklerin kültür sonuçları arasındaki uyum %50 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, ETA kültür yöntemlerinde artan kontaminasyon riski ve mini-BAL örneklerinden izolasyon oranının daha yüksek olması gibi nedenlerle, VİP etkeni mikroorganizmaların araştırılmasında ETA yerine mini-BAL örneklemesinin daha uygun olacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Ventilatörle ilişkili pnömoni; bronkoalveoler lavaj; mini-BAL, endotrakeal aspirat; kültür.

ABSTRACT

The objective of this study was to compare the results of cultures obtained by mini-bronchoalveolar lavage (BAL) and endotracheal aspiration (ETA) techniques, used for rapid and accurate determination of pathogens causing ventilator-associated pneumonia (VAP) in intensive care units. Of the 92 patients on mechanical ventilation followed at the emergency intensive care unit of our hospital between June 2010 and June 2011, 30 (32.2%) patients were diagnosed as VAP and they were included in this study. VAP diagnosis were based on the clinical and radiological findings. Clinical pulmonary infection score (CPIS) of > 6 was accepted as the clinical criteria of VAP. Initially ETA samples were collected from the patients followed by mini-BAL sampling 15 minutes later, together with urine and two blood cultures. Microbiological evaluation and identification were performed by conventional methods and Phoenix 100 (BD Diagnostic Systems, ABD) automated system. In quantitative culture analysis, > 10.000 cfu/ml for BAL and > 100.000 cfu/ml for ETA were accepted as the positive result. The mean ages of VAP-developed ($n = 30$; 18 were male) and nondeveloped ($n = 62$; 39 were male) patients were 68.23 ± 16.19 and 52.16 ± 10.41 years, respectively, and the mean durations of mechanical ventilation were 29.57 ± 15.78 and 12.11 ± 6.01 days, respectively. Multivariate logistic regression analysis showed that older age ($p < 0.001$) and duration of mechanical ventilation ($p < 0.001$) were independent risk factors for VAP development. There was also a statistically significant difference in CPIS values between patients who developed VAP and not (6.8 ± 1.15 and 2.71 ± 1.06 , respectively; $p < 0.001$). The use of CPIS for VAP diagnosis was found to be useful in patients on mechanical ventilation. In our study, a total of 16 strains (six *A.baumannii*, three *P.aeruginosa*, one *K.pneumoniae*, six *S.aureus*) were isolated from ETA cultures, while 34 strains (16 *A.baumannii*, six *P.aeruginosa*, four *K.pneumoniae*, two *E.coli*, six *S.aureus*) were isolated from mini-BAL cultures of 30 VAP patients. The contamination rate for ETA cultures was found as 27% (8/30), however there was no contamination in mini-BAL samples. The rates of negative cultures for ETA and mini-BAL were 20% (6/30) and 7% (2/30), respectively. Seven (87.5%) of the eight contaminated ETA samples, yielded pathogenic bacterial growth (six *A.baumannii*, one *K.pneumoniae*) in mini-BAL samples. Similarly, of the six negative ETA samples, 5 (83%) yielded bacterial growth (two *E.coli*, two *K.pneumoniae*, one *P.aeruginosa*) in mini-BAL samples. Statistical analysis with Spearman test indicated no positive correlation between the culture results of mini-BAL and ETA ($p = 0.464$), and the concordance between the culture results of those methods was found as 50%. It was concluded that the use of mi-

ni-BAL instead of ETA samples for the isolation of causative microorganisms of VAP seemed to be more useful due to the high contamination risk in ETA culturing techniques and higher bacterial isolation rates in mini-BAL sampling.

Key words: Ventilator-associated pneumonia; bronchoalveolar lavage; mini-BAL; endotracheal aspirate; culture.

GİRİŞ

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP), entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat ve sonrası gelişen pnömonidir^{1,2}. Trakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanması pnömoni insidansını 7 ile 21 kat artırmaktadır³.

VIP tanısını koymak oldukça güçtür. Yapılan çalışmalarda klinik olarak VIP tanısı konulan hastaların %50'sinde VIP bulunmazken, gerçekten VIP'i olan hastaların yaklaşık olarak 1/3'üne tanı konulamadığı görülmüştür⁴. Tanıda tek başına klinik değerlendirme yeterli olmayıp radyolojik yöntemlere, solunum yolu sekresyonlarının mikroskopik ve mikrobiyolojik incelenmesi gibi yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Klinik pulmoner enfeksiyon skoru (CPIS), VIP düşünülen hastalarda da tanı için katkıda bulunabilir. Bu skorlamada, hastada CPIS > 6 olması pnömoni olasılığını güçlendirir. VIP tanısı koymada önemli kriterlerden biri de "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)"ın tanı kriterleridir⁵. Bütün bu tanı kriterlerinin yanında, klinik olarak VIP düşünülen hastaların tanısı mutlaka mikrobiyolojik kültürlerle desteklenmelidir. Solunum yolu örnekleri bronkoskopik ve nonbronkoskopik yöntemlerle elde edilmektedir. Günümüzde kullanım kolaylığı ve maliyetinin daha az olması nedeniyle nonbronkoskopik yöntemler daha çok tercih edilmektedir.

Tanıda yardımcı olarak günümüzde en sık kullanılan yöntem endotrakeal aspirat (ETA) örneğinin mikrobiyolojik olarak incelenmesidir¹. Tanı amacıyla kullanılan bir başka yöntem de mini-bronkoalveoler lavaj (BAL) örneğinin incelenmesidir. Bu yöntemin en önemli avantajı, olası üst solunum yolları florası ile kontaminasyonun minimal düzeye indirilmesidir. Bu çalışmada, özellikle yoğun bakım ünitelerinde VIP'e neden olan olası etkeni hızlı ve doğru tanımlamak için kullanılan ETA ve mini-BAL kültür sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olguların Seçimi ve Verilerin Toplanması

Bu çalışmaya, hastanemiz dahiliye yoğun bakım ünitesinde Haziran 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında mekanik ventilatörde takip edilen 92 hastadan VIP tanısı almış 30 (%32.6) hasta alındı. Çalışmaya, insan immünyetmezlik virusu (HIV) seropozitif olan, immünsüpresif tedavi alan, radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanan onkoloji hastaları dışında, 48 saatten fazla mekanik ventilasyon uygulanan tüm hastalar dahil edildi. Hastalar her gün fizik muayeneden geçirildi; günlük ateş takibi, günlük lökosit sayısı ve üç

günde bir akciğer grafisi çekilerek izlendi. Aynı anda hastaların trakeobronşiyal sekresyon miktarı ve karakteri de not edildi; mekanik ventilasyon süreleri kaydedildi. Klinik olarak VİP tanısı konulan hastalar CPIS skorlama sistemi ile değerlendirildi ve CPIS'nin 6'nın üzerinde bulunması dikkate alındı. Kültür alınmadan önce hastaların antibiyotik kullanma durumu izlendi. Hastalardan ETA, mini-BAL, iki adet kan kültürü ve idrar kültürleri alındı.

Klinik olarak VİP, akciğer grafisinde yeni saptanmış infiltrasyon ya da var olan infiltratif tutulumdaki artışa, şu kriterlerden en az ikisinin eklenmesiyle tanımlandı: (1) Ateş ($> 38.5^{\circ}\text{C}$) ya da hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$), (2) Pürülan trakeobronşiyal sekresyon varlığı ya da var olan sekresyon miktarında artış, (3) lökositoz ($12.000/\mu\text{L}$) ya da lökopeni ($4000/\mu\text{L}$). Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ilk dört gün içerisinde gelişen pnömoniler erken başlangıçlı VİP, beş ve sonraki günlerde gelişen pnömoniler geç başlangıçlı VİP olarak tanımlandı.

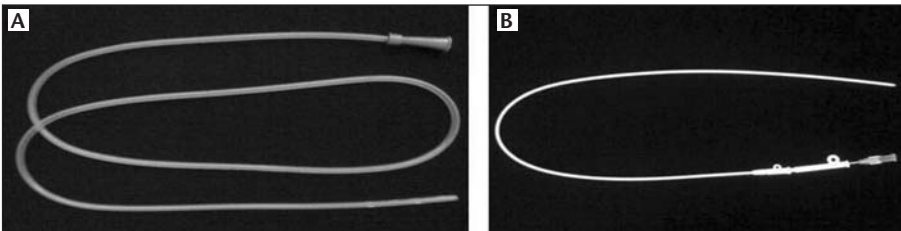
Örneklerin Alınması

ETA örneğinin alınması: On dört F steril aspirasyon sondası (Resim 1A) endotrakeal tüp içerisinden ve distal kısmı 2 cm daha içeri girecek şekilde ilerletildi. Aspirasyon sondasının ucu aspirasyon cihazına bağlandı. Aspirat tüpü içinde 5-10 ml ETA elde edildi⁶.

Mini-BAL alınması: ETA alındıktan 10-15 dakika sonra endotrakeal tüp içinden körlemesine mini-BAL kateteri (Combicath[®]) (Resim 1B) ilerletildi. Kateterin ilerlemesi durunca dış kateter geri çekilip içteki kateter 2-3 cm daha ilerletildi. İçteki kateterden 20 ml serum fizyolojik verildi. Steril enjektör ile aspire edilip 1-3 ml bronkoalveoler sıvı elde edildi.

Mikrobiyolojik Yöntemler

Örnek 1 dakika süre ile vortekslelendikten sonra 0.001'lik öze yardımıyla koyun kanlı agar (KKA), çikolatamsı agar ve EMB agara ekildi. KKA ve çikolatamsı agar 48 saat CO_2 'li etüvde EMB ise aerobik ortamda yine 48 saat süreyle inkübe edildi. Plaklar 24 saat sonra kontrol edildi ve üreme yoksa 48. saatin sonu beklenildi. Üreyen kolonilerden Gram boyama yapıldı. Gram boyama ve kültür plaklarındaki üremenin değerlendirilmesi sonucunda bakteriler gram-negatif ya da gram-pozitif olarak tanımlandı. Bakterilerin tür bazında tanımlama ve antibiyogram testleri Phoenix 100 otomatize sistemi (BD Diagnostic Systems, ABD) kullanılarak yapıldı. Kanlı agardaki tek düşmüş bakteri kolonileri steril



Resim 1. A) Endotrakeal aspirasyon sondası; B) Mini-BAL kateteri (Combicath[®]).

eküvyon çubuğuyla alınarak McFarland 0.5-0.6 bulanıklığa ayarlandı. Gram-negatif olarak değerlendirilen bakterilerden hazırlanan bakteri süspansiyonu Phoenix NMIC/ID paneli, gram-pozitif olarak değerlendirilenler ise Phoenix PMIC/ID paneli aracılığıyla cihaza yerleştirildi. Okuma ve değerlendirme işlemleri cihaz tarafından otomatik olarak gerçekleştirildi.

Kantitatif değerlendirme şu şekilde yapıldı: Toplam koloni sayısı 1000 ile çarpıldı ve sonuçta 1 ml'deki bakteri sayısı bulundu. Eğer bu sayı BAL örneği için 10.000'in, ETA için 100.000'in üzerinde ise sonuç pozitif olarak kabul edildi. Daha altındaki değerler ise orofarengeal kontaminasyon olarak değerlendirildi. Ayrıca *Corynebacterium* spp., A grubu beta-hemolitik streptokok ve *Neisseriae* spp. normal boğaz florasında bulunduğundan VIP etkeni olarak tanımlanmadı, kontaminasyon olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra SPSS 15.0 paket programıyla analizleri yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler alındı. VIP gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yaş ve mekanik ventilasyon süresi açısından fark olup olmadığı Student-t testiyle, CPIS ise Mann-Whitney U testiyle karşılaştırıldı. İki grup arasında cinsiyet yönünden karşılaştırılma yapılırken ki-kare testi kullanıldı. VIP gelişimi için cinsiyet, yaş ve mekanik ventilasyon süresinin etkisi çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi. VIP gelişen grupta ETA ve mini-BAL arasında korelasyon olup olmadığına Spearman korelasyonu ile bakıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

BULGULAR

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde Haziran 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında mekanik ventilatöre bağlı olarak takip edilirken VIP gelişen 30 hastanın 18 (%60)'i erkek, 12 (%40)'si kadın; VIP gelişmeyen 62 hastanın ise 39 (%63)'ü erkek, 23 (%37)'ü kadındır. Mekanik ventilatörde takip edilirken VIP gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş, mekanik ventilasyonda takip süresi ve CPIS skoru özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

VIP tanısı alarak çalışmaya dahil edilen 30 hastanın takip ve tedavi süreci içerisinde 24 (%80)'ü mortal seyretmiş; 6 (%20) hasta tedavilerinin tamamlanmasının ardından YBÜ'den taburcu edilmiştir. Çalışmanın yapıldığı zaman dilimi içerisinde dahiliye YBÜ'de VIP gelişme hızı 1000 ventilatör gününde 18.3 olarak saptanmıştır.

Özellik	VIP gelişen hastalar (n= 30)			VIP gelişmeyen hastalar (n= 62)		
	Ortalama	Min	Maks	Ortalama	Min	Maks
Yaş	68.23 ± 16.19 yıl	21	96	52.16 ± 10.41 yıl	19	69
Mekanik ventilasyonda takip süresi	29.57 ± 15.78 gün	2	62	12.11 ± 6.01 gün	1	24
CPIS skoru	6.8 ± 1.15 puan	5	9	2.71 ± 1.06 puan	1	5

VIP: Ventilatörle ilişkili pnömoni; CPIS: Klinik pulmoner enfeksiyon skoru; Min: Minimum; Maks: Maksimum.

Mekanik ventilatörde takip edilirken VIP gelişen 30 hastanın tümünde önce ETA ve 15 dakika sonra mini-BAL örnekleri alınmış; bu örneklerin kültürlerinde saptanan üreme sonuçları Tablo II'de gösterilmiştir. Mini-BAL kültürlerinde, ETA kültürlerinden daha yüksek oranda bakteri üremesi saptandığı; ETA kültürlerinde %27 olan kontaminasyonun mini-BAL kültürlerinde hiç görülmediği ve mini-BAL kültürlerinde ETA kültüründe tespit edilemeyen *Escherichia coli* ve birden fazla mikroorganizma üremesinin izlendiği belirlenmiştir.

Endotrekeal aspirat örnek kültürleri kontaminasyon olarak değerlendirilen sekiz hastadan alınan mini-BAL kültürlerinden 6 (%75)'sında *Acinetobacter baumannii*, 1 (%12.5)'inde *Klebsiella pneumoniae* üremesi görülürken, 1 (%12.5) örnekte üreme tespit edilmemiştir (Tablo III). ETA örneğinde üreme olmayan altı hastanın mini-BAL örnek kültürlerinin 2 (%33)'sinde *E.coli*, 2 (%33)'sinde *K.pneumoniae* ve 1 (%17)'inde *P.aeruginosa* üremesi tespit edilmiş; 1 (%17) örneğin ise mini-BAL kültüründe de üreme görülmemiştir (Tablo III).

İstatistiksel analizlerde, VIP gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında yaş ortalaması açısından (sırasıyla; 68.23 ± 16.19 yıl ve 52.16 ± 10.41 yıl; $p < 0.001$) ve mekanik ventilasyon uygulama süresi açısından (sırasıyla; 29.57 ± 15.78 gün ve 12.11 ± 6.01 gün; $p < 0.001$) anlamlı fark bulunmuştur. VIP gelişimi için cinsiyet, yaş ve mekanik ventilasyon süresinin etkisi çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde; cinsiyetin VIP gelişiminde bir risk faktörü olmadığı, buna karşılık mekanik ventilasyon süresi ve hasta yaşının birbirinden ve cinsiyetten bağımsız olarak VIP gelişme riskini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı saptanmıştır. Mekanik ventilasyon süresi için OR= 1.205, %95 GA= 1.104-1.316 ve $p < 0.001$ olarak, yaş için ise OR= 1.162, %95 GA= 1.074-1.258 ve $p < 0.001$ olarak hesaplanmıştır.

Mann-Whitney U testi ile yapılan değerlendirme sonucu, VIP gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında CPIS skoru (sırasıyla; 6.8 ± 1.15 puan ve 2.71 ± 1.06 puan) açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.01$).

Tablo II. ETA ve mini-BAL Örnek Kültürlerinde Üreme Sonuçlarının Karşılaştırılması

Kültür sonucu	ETA		Mini-BAL	
	Sayı	%	Sayı	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	20	16	53
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	10	6	20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3	4	13
<i>Escherichia coli</i>	0	0	2	7
MRSA, MSSA	6	20	6	20
Kontaminasyon	8	27	0	0
Üreme yok	6	20	2	7
Birden fazla mikroorganizma üremesi	0	0	6	20

ETA: Endotrakeal aspirat; BAL: Bronkoalveoler lavaj; MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*; MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*.

Tablo III. ETA Kültürü Sonucu Kontamine Olan ya da Üreme Olmayan Örneklerin Mini-BAL Kültür Sonuçları

Örnek no	ETA sonucu	Mini-BAL sonucu
1	Kontamine	<i>Acinetobacter baumannii</i>
2	Kontamine	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
3	Kontamine	<i>A.baumannii</i>
4	Kontamine	<i>A.baumannii</i>
5	Kontamine	Üreme yok
6	Kontamine	<i>A.baumannii</i>
7	Kontamine	<i>A.baumannii</i>
8	Kontamine	<i>A.baumannii</i>
9	Üreme yok	<i>Escherichia coli</i>
10	Üreme yok	<i>K.pneumoniae</i>
11	Üreme yok	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
12	Üreme yok	<i>E.coli</i>
13	Üreme yok	<i>K.pneumoniae</i>
14	Üreme yok	Üreme yok

ETA: Endotrakeal aspirat; BAL: Bronkoalveoler lavaj.

Spearman testi ile yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda, ETA ve mini-BAL yöntemleriyle alınan örneklerin kültür sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiş ($p= 0.464$); ETA ve mini-BAL yöntemleriyle alınan örneklerin kültür sonuçları arasındaki uyum %50 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

VİP, YBÜ'lerde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda görülen en önemli enfeksiyondür. Çeşitli araştırmaların sonuçlarına göre, mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %28-85'inde VİP gelişebilmektedir^{2,7-12}. Çalışmamızda da, mekanik ventilasyon uygulanan 92 hastanın 30 (%32.6)'unda VİP gelişmiştir. Bu oran ülkemizde ve dünyada yapılmış diğer çalışmalarla değerlendirildiğinde uyumlu olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, ventilatöre bağlanan hastalarda 1000 ventilatör gününde 2.5-39 VİP gelişme hızı saptanmıştır^{2,3,8,13,14}. Bizim çalışmamızda da VİP gelişme hızı 1000 ventilatör gününde 18.3 olarak saptanmış olup, daha önceki çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

İleri yaş, nozokomiyal pnömoni riskini 2-3 kat artıran önemli risk faktörlerindendir². Bunun yanında mekanik ventilatöre bağlı her gün VİP gelişimi için %1-3 oranında risk artışı taşır¹⁵. Gedik ve arkadaşlarının¹⁶ çalışmasında, VİP gelişen hastaların yaş ortalaması 56 yıl, ortalama mekanik ventilasyon süresi 20 gün olarak saptanmıştır. Khilnani ve arkadaşlarının¹⁷ yaptığı çalışmada, yaş ortalaması 55.6 ± 16.17 yıl, ortalama mekanik ventilasyon süresi 34.88 ± 32 gün; Bacakoğlu ve arkadaşlarının¹⁸ yaptığı diğer bir çalışmada ise yaş ortalaması 63.9 ± 19 yıl, ortalama mekanik ventilasyon süresi 7.4 ± 6.3 gün olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, VİP gelişen hastaların yaş ortalaması $68.23 \pm$

16.19 yıl, ortalama mekanik ventilasyon süresi ise 29.57 ± 15.78 gün olarak saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen verilerin çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle değerlendirilmesi sonucu, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda hasta yaşı ($p < 0.001$) ve mekanik ventilasyon uygulama süresi ($p < 0.001$), VİP gelişimi açısından birer risk faktörü olarak belirlenmiş ve yaş ile mekanik ventilasyon süresi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında en sık mortalite nedeni pnömonilerdir. Yapılan çalışmalarda VİP saptanan olgularda mortalite oranı %24-76 arasında değişmektedir¹⁶⁻²². Çalışmamızda mortalite oranı %80 olarak saptanmış ve bu oran diğer çalışmalara göre yüksek bulunmuştur. Bu durumun, mekanik ventilasyon sürelerinin uzun olması ve hastaların ileri yaşta olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca, hastalarımızın altta yatan diğer hastalık durumları, YBÜ'de kalış süreleri ve bu dönemde YBÜ'de artan *A.baumannii* enfeksiyonu sıklığı, mortaliteyi artıran diğer sebepler olabilir.

VİP tanısında kullanılan CPIS hesaplanmasının en büyük dezavantajları, değişkenlerin klinisyenler tarafından farklı yorumlanması ve skorlamanın yanlış hesaplanmasıdır²³. CPIS'in 6'nın üzerinde bulunması pnömoni olasılığını güçlendirir. Yapılan bir çalışmada VİP tanısı koymada; CPIS ≥ 6 olarak hesaplanmasının duyarlılığı %93, özgüllüğü %100 bulunmuştur²³. Ancak bazı araştırmacılar CPIS'in, tedavinin değerlendirilmesi ve yönlendirilmesi aşamasında kullanılması gerektiğini belirtmektedirler²⁴. Khilnani ve arkadaşları¹⁷, VİP tanısı alan hastaların ortalama CPIS skorunu 6.76 ± 1.67 puan; Bacakoğlu ve arkadaşları¹⁸ ise 7.2 ± 2.1 puan olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, VİP gelişen hastalarda CPIS skoru ortalaması 6.8 ± 1.15 puan, gelişmeyenlerde ise 2.71 ± 1.06 puan olarak hesaplanmış ve iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu sonuçlar doğrultusunda mekanik ventilatörde olan hastalarda VİP tanısında CPIS skoru kullanımının faydalı olabileceği düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada CPIS ≥ 6 olan hastaların mini-BAL, bronkoskopik BAL, bronkoskopik fırça kültür sonuçlarıyla CPIS değerleri karşılaştırılmış; CPIS ile mini-BAL arasındaki korelasyon %80, bronkoskopik fırça ile arasındaki korelasyon %86, bronkoskopik BAL ile arasındaki korelasyon ise %76 olarak tespit edilmiştir¹⁷. Bizim çalışmamızda da CPIS ile ETA arasındaki uyum %60, mini-BAL arasındaki uyum ise %80 olarak belirlenmiştir. Yine de, tüm bu tanı kriterlerinin yanında, klinik olarak VİP düşünülen hastaların tanısı mutlaka mikrobiyolojik kültürlerle desteklenmelidir.

Yapılan çalışmalarda VİP etkeni olarak en sık gram-negatif bakteriler izole edilmektedir^{16-18,22,25-27}. Çalışmamızda da en sık izole edilen mikroorganizmaların gram-negatif bakteriler olduğu izlenmiştir. Khilnani ve arkadaşları¹⁷, VİP'e neden olan patojenik mikroorganizmaların %88'inin mini-BAL kültüründe, %68'inin ise ETA kültüründe ürediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda, mini-BAL ve ETA kültürlerinde, *A.baumannii*, *P.aeruginosa* ve *S.aureus* (metisiline dirençli veya duyarlı) izolasyon oranları sırasıyla; %53 ve %20, %20 ve %10, %20 ve %20 olarak saptanmıştır (Tablo II). Çalışmamızdaki yüksek *A.baumannii* oranının YBÜ florasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Dolayısıyla, her hastanede ve aynı hastanedeki her YBÜ'de sürveyans çalışmalarının yapılması, bu

ünitelerdeki çevresel kontaminasyonun tespit edilmesi ve bunların direnç profillerinin saptanması önem taşımaktadır. Böylece, yüksek mortaliteye sahip bir enfeksiyonda uygulanacak olan etkin ampirik antibiyotik tedavisi belirlenebilir.

Üst solunum yolları florasına bağlı kontaminasyonun az olması, invazif bir yöntem olmaması ve özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle mini-BAL (*protected telescoping catheter*; PTC) kantitatif kültürü, özellikle bazı merkezlerde VIP tanısı için bronkoskopik yöntemler yerine kullanılmaktadır^{26,28}. Ancak bronkoskopinin bulunmadığı merkezlerde VIP tanısı için kullanılan en yaygın yöntem ETA kantitatif kültürünün yapılmasıdır. Üst solunum yolu florasına bağlı kontaminasyonun fazla olması bu yöntemin en önemli dezavantajıdır²⁹. Çalışmamızda, ETA örneklerinin %27'sinde orofarengeal kontaminasyon tespit edilirken, mini-BAL örneklerinde kontaminasyon izlenmemiştir. ETA örneğinde kontaminasyon olan sekiz hastadan yedisinin mini-BAL örneği kültüründe patojen bakteri üremesi saptanmıştır (Tablo III). Fangio ve arkadaşlarının³⁰ yaptığı çalışmada, ETA kantitatif kültürlerinin duyarlılığı %89.5, özgüllüğü ise %66.7 olarak rapor edilmiştir. Buna karşın Elatrous ve arkadaşları²⁶, eşik değer 10^4 kob/ml olarak alındığında ETA kantitatif kültürünün duyarlılığını %92, özgüllüğünü %85 olarak; değerlendirme eşiği 10^5 kob/ml olarak alındığında ise bu oranların sırasıyla %84 ve %90 olarak belirlendiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda kontrol grubunun olmaması nedeniyle ETA ve mini-BAL kantitatif kültür yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllük değerleri saptanamamıştır. Örneklemeye yaptığımız hasta grubunda VIP tanısının klinik ve radyolojik olarak konmuş olması bu sınırlamaya yol açmıştır.

Yapılan çalışmalarda, mini-BAL ve bronkoskopik fırça yöntemleriyle elde edilen örnek sonuçları arasında güçlü bir uyumun (%77-88) varlığına dikkat çekilmektedir^{17,31-33}. Buna karşın, Khilnani ve arkadaşları¹⁷ distal hava yolu örneği elde etmek için kullanılan yöntemler içinde, doğru örneği elde etmede en başarısız yöntemin ETA olduğunu ifade etmişler; Bacakoğlu ve arkadaşları¹⁸ da ETA ile mini-BAL arasındaki uyumu %67 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ETA ile mini-BAL arasındaki uyum %50 olarak düşük oranda tespit edilmiştir.

Nonbronkoskopik yöntemlerin avantajları arasında; daha az invazif olması, daha az deneyimli personele gereksinim göstermesi, daha az oksijenizasyona etki ediyor olması, işlem esnasında ventilasyon ve respirasyonun devam etmesi, daha az intrakraniyal basınç artışına ve aritmiye neden olması, daha az kontaminasyon riski olması ve daha ucuz olması sayılabilir^{17,23,26,30}. Mini-BAL körlemesine yapılan bir yöntem olmasına karşın, bronkoskopik fırça ile elde edilen sonuçlarla kıyaslandığında oldukça uyumlu bir yöntemdir. Ülkemizde ve gelişmekte olan diğer ülkelerde YBÜ'deki hastalarda bronkoskopik yöntemlerin rutinde uygulanması imkanlar dahilinde değildir. Bu nedenle nonbronkoskopik tekniklerin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Sonuç olarak çalışmamızda, ETA ve mini-BAL kültür yöntemleri arasında anlamlı bir korelasyon olmaması, ETA kültür yönteminde kontaminasyon riskinin artmış olması ve mini-BAL örneklerinden izolasyon oranının daha yüksek olması gibi nedenlerle, VIP etkeni mikroorganizmaların araştırılmasında ETA yerine mini-BAL örneklemesinin daha uygun olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006; 130(2): 597-604.
2. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: a review. *Eur J Intern Med* 2010; 21(5): 360-8.
3. Saltoğlu N. Ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesi ve kontrolü, s: 89-103. Öztürk R, Saltoğlu N, Aygün G (ed), Hastane enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi, Yayın No: 60. Ocak 2008, İstanbul.
4. Nseir S, Marquette CH. Diagnosis of hospital-acquired pneumonia: postmortem studies. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17(4): 707-16.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR* 1997; 46(RR-1): 1-79.
6. 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(2): 445-57.
7. Akkuş N, Biberöglü K, Tarhan O. Yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon risk faktörleri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi deneyimi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1997; 1(2): 101-5.
8. Simsek S, Yurtseven N, Gerçekoglu H, et al. Ventilator-associated pneumonias in a cardiothoracic surgery centre postoperative intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001; 47(4): 321-4.
9. Aybar M, Topeli A. Dahili yoğun bakım ünitesinde ventilatörle ilişkili pnömoni epidemiyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001; 1(1): 41-6.
10. Woske HJ, Roding T, Schulz I, Lode H. Ventilator-associated pneumonia in a surgical intensive care unit: epidemiology, etiology and comparison of three bronchoscopic methods for microbiological specimen sampling. *Crit Care* 2001; 5(3): 167-73.
11. Esen S, Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(2): 144-8.
12. Ertugrul BM, Yildirim A, Ay P, Oncu S, et al. Ventilator-associated pneumonia in surgical emergency intensive care unit. *Saudi Med J* 2006; 27(1): 52-7.
13. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, et al; International Nosocomial Infection Control Consortium. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006; 145(8): 582-91.
14. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan OA, et al. Turkish Branch of INICC. Device-associated hospital acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect* 2007; 65(3): 251-7.
15. Apostolopoulou E, Bakakos P, Katostaras T, Grego-Rakos L. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in 4 multidisciplinary intensive care units in Athens, Greece. *Respir Care* 2003; 48(7): 681-8.
16. Gedik H, Yahyaoglu M, Fincanci M. The diagnostic accuracy of endotracheal aspiration and mini-bronchoalveolar lavage cultures in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Nobel Med* 2010; 6(2): 68-74.
17. Khilnani GC, Arafath TK, Hadda V, et al. Comparison of bronchoscopic and non-bronchoscopic techniques for diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med* 2011; 5(1): 16-23.
18. Bacakoğlu F, Uysal FE, Başoğlu ÖK ve ark. Ventilatör ilişkili pnömonide non-bronkoskopik mini-BAL'ın tanılma değeri. *Solunum* 2007; 9(3): 139-46.
19. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275(11): 866-9.
20. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(1): 116-23.
21. Tejada Artigas A, Bello Dronca S, Chacon Valles E, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001; 29(2): 304-9.

22. Dikmen Y, Aygün G, Öztürk R. Yoğun bakım ünitesinde ventilatörle ilişkili pnömonilerin değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2004; 17(2): 117-9.
23. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5): 1121-9.
24. Sirvent JM, Vidaur L, Gonzalez S, et al. Microscopic examination of intracellular organisms in protected bronchoalveolar mini-lavage fluid for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003; 123(2): 518-23.
25. Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S. Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klinik Dergisi* 1996; 9(1): 6-9.
26. Elatrous S, Boukef R, Ouaneş Besbes L, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: agreement between quantitative cultures of endotracheal aspiration and plugged telescoping catheter. *Intensive Care Med* 2004; 30(5): 853-8.
27. Bayraktar B, Karabalut NA, Bulut E, Şahin N. Yoğun bakım ünitesi hastalarında mini-BAL kültürü ile izole edilen ventilatörle ilişkili pnömoni etkenleri ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007; 37(1): 15-8.
28. Torres A, Martos A, de la Bellacasa JP, et al. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush, and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(4): 952-7.
29. Grossmann RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117(4 Suppl 2): 177-81.
30. Fangio P, Rouquette-Vincenti I, 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(3): 184-92.
31. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Hearnş ML. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Int Med* 1995; 122(10): 743-8.
32. Erden V, Başaranoğlu G, Delatioğlu H, Beycan İ. Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısında bronkofiberoşkopik korunmuş fırça ve nonbronkoskopik korunmuş bronkoalveoler lavaj. *Yoğun Bakım Dergisi* 2004; 4(2): 126-30.
33. Tasbakan MS, Gurgun A, Basoğlu OK, et al. Comparison of bronchoalveolar lavage and mini-bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pneumonia in immunocompromised patients. *Respiration* 2011; 81(3): 229-35.