

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ HASTALARINDAN İZOLE
EDİLEN MİKROORGANİZMALARIN ANTİMİKROBİYAL
DUYARLILIKLARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Veysel TOKSÖZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

ELAZIĞ - 2014

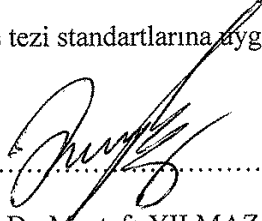
ONAY SAYFASI

.....

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

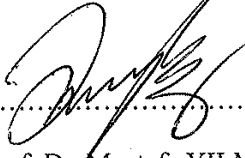
Bu tez Yüksek Lisans tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

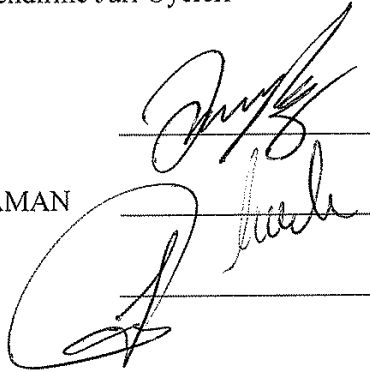
Danışman

Yüksek Lisans Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

Prof. Dr. Zülal AŞCI TORAMAN

Prof. Dr. Fulya İLHAN



TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca, emeğini, bilgisini ve desteğini sonuna kadar benden esirgemeyen, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa YILMAZ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, yüksek lisans eğitimim sırasında yetişmemde önemli katkıları olan bilgi ve deneyim kazanmama olanak sağlayan değerli hocalarım; Doç. Dr. Yasemin BULUT, Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN ve Prof. Dr. Adnan SEYREK'e teşekkür ederim.

Bir aile gibi olduğum laboratuvarıda beraber çalıştığım mesai arkadaşlarıma, örneklerimi toplarken bana destek oldukları için Zülfü BAYAR'a, Yüksek Lisans ve Doktora öğrencisi arkadaşlarıma, tezimi hazırlarken faydalandığım Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı literatürünün oluşumunda geçmişten günümüze kadar katkıda bulunmuş tüm Bilim İnsanlarına teşekkürlerimi borç bilirim.

TF.13.33 projemize finansman desteklerinden dolayı Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP)'ne teşekkürlerimi bildiririm.

Hayatımın her döneminde desteklerini, sevgilerini, dualarını esirgemeyen, kendileriyle gurur ve onur duyduğum çok değerli anne ve babam ile hayatıma renk katan kardeşlerime, en kalbi duygularıyla teşekkür ederim.

Son olarak Oğlum Kayra, Kızım Elif'e ve hayat arkadaşım, en iyi dostum, sevgili eşim Filiz TOKSÖZ'e sonsuz teşekkürler.

Veysel TOKSÖZ

Elazığ - 2014

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR LİSTESİ.....	V
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. TANIM.....	5
4.2. MEKANİK VENTİLASYON (MV).....	5
4.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	8
4.4. ETİYOLOJİ.....	9
4.5. PATOGENEZ.....	10
4.5.1. Üst Hava Yolları ve Orogastrik Bölgenin Kolonizasyonu.....	11
4.5.2. Kontamine Sekresyonların Alt Solunum Yollarına Aspirasyonu....	11
4.5.3. Konak Savunma Mekanizmalarının Aşılması.....	11
4.6. RİSK FAKTÖRLERİ VE ALINABİLECEK ÖNLEMLER.....	12
4.6.1 Etkene Göre Risk Faktörleri.....	13
4.6.2. Kişi İle İlgili Risk Faktörleri.....	15
4.6.3. Tedavi İle İlgili Risk Faktörleri.....	15
4.6.4. Enfeksiyon Kontrolü İle İlgili Risk Faktörleri.....	16
4.7. ÖNLEMLER.....	17
4.8. VİP TANISI.....	19
4.8.1. Klinik Tanı.....	19
4.8.2. Mikrobiyolojik Tanı.....	24

4.8.3. Klinik Tanının Mikrobiyolojik Tanı Sonuçları İle Doğrulanması...	26
4.9. AMPİRİK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ.....	28
4.9.1. Tedavide Epidemiyolojik Faktörlerin Yeri.....	30
4.10. MORTALİTE-MORBİDİTE.....	31
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
5.1. Hasta Grubu.....	34
5.2. VİP Tanısı Konulması.....	34
5.3. Mikrobiyolojik Çalışma.....	35
5.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	37
6. BULGULAR.....	38
6.1. İzole Edilen Mikroorganizmalar.....	38
6.2. İzole Edilen Bakterilerin Antimikrobiyal Duyarlılıkları.....	39
7. TARTIŞMA.....	44
8. KAYNAKÇA.....	60
9. ÖZGEÇMİŞ.....	85

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. MV Endikasyonları	7
Tablo 2. MV'a Başlama Kriterleri	8
Tablo 3. VİP Risk Faktörleri	13
Tablo 4. Etkene Göre Risk Faktörleri	14
Tablo 5. Önlenebilir Risk Faktörlerine Yönelik Başlıca Öneriler	18
Tablo 6. VİP Ayırıcı Tanısı	20
Tablo 7. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (KPES)	21
Tablo 8. Alt Solunum Yolu Materyalinin Alınma Tekniklerinin Karşılaştırılması	24
Tablo 9. VİP Tanısında Mikrobiyolojik Tanı Yöntemlerinin Avantaj ve Dezavantajları	26
Tablo 10. VİP Hastalarında İnsidans ve Mortalite Oranları	31
Tablo 11. VİP'li Hastalarda Mortaliteyi Artıran Nedenler	33
Tablo 12. Cinsiyet dağılımı	37
Tablo 13. İzole Edilen Etkenler	38
Tablo 14. VİP Olgularından İzole Edilen <i>Acinetobacter baumannii</i> İzolatlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları	40
Tablo 15. VİP Olgularından İzole Edilen <i>Klebsiella pneumoniae</i> İzolatlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları	41
Tablo 16. VİP Olgularından İzole Edilen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> İzolatlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları	42
Tablo 17. VİP Olgularından İzole Edilen <i>Serratia marcescens</i> ve <i>Enterobacter spp</i> İzolatlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları	43
Tablo 18. Üreme Sonuçları	48
Tablo 19. Uluğ ve Ark. İzole Ettikleri Mikroorganizmaların Dağılımı	51
Tablo 20. Öktem, Arman, Zer ve Ark. Yaptıkları Çalışmalarda İzole Ettikleri Bakterilerin Oranları	54

KISALTMALAR LİSTESİ

- ABD** : Amerika Birlesik Devletleri
- APACHE** : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
- ARDS** : Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
- ATS** : Amerikan Toraks Derneği
- BAL** : Bronkoalveolar Lavaj
- BI** : Bakteriyel İndeks
- CDC** : Center for Disease Control and Prevention (Amerika Birlesik Devletleri Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi)
- ÇiD** : Çoğul ilaç Direnci
- EPIC** : European Prevalence of Infection in Intensive Care (Avrupa Yoğun Bakım Üniteleri Nozokomiyal Enfeksiyonların Sıklığı Çalışması)
- ETA** : Endotrakeal Aspirat
- GSBL** : Genisleemis Spektrumlu Beta Laktamaz
- HKP** : Hastane Kökenli Pnömoni
- IDSA** : Infectious Diseases Society of Amerika (Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)
- INICC** : International Nosocomial Infection Control Consortium (Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyonlar Kontrol Çalışması)
- KOAH** : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
- KPES** : Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru
- MBL** : Metallo-Beta-Laktamaz

MRSA	: Metisilin Dirençli <i>S. aureus</i>
MSSA	: Metisilin Duyarlı <i>S. aureus</i>
MV	: Mekanik Ventilasyon
NBL	: Non-directed Bronchioalveolar Lavage
NNIS	: National Nosocomial Infections Surveillance System (Amerika Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyonlar Sürveyans Sistemi)
PSB	: Korunmuş Fırça Örnekleme
SENIC	: Study on Efficacy of Nosocomial Infection Control (Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrolü Etkinlik Çalışması)
SHIP	: Sağlık Hizmetleri İlişkili Pnömoni
TA	: Trakeal Aspirasyon
TPC	: Teleskopik Plugged Catheter
VİP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

1. ÖZET

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), invaziv Mekanik Ventilasyon (MV) uygulanan hastalarda gelişen ve yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan, mortalite hızı yüksek bir hastane enfeksiyonudur. Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Hastanesi Dahili Yoğun Bakım Ünitesinde Mekanik Ventilatör kullanan ve pnömoni teşhisi konulmuş 50 hastanın endotrakial aspirat veya bronj lavajı incelenmiş, tespit edilen etkenlerin antimikrobiyal duyarlılıkları araştırılmıştır.

VİP olgularında sıklık sırasına göre; *Acinetobacter baumannii* %42, *Klebsiella pneumoniae* %26, *Pseudomonas aeruginosa* %20, *Serratia marcescens* %4, *Streptococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus aureus* ve *Stenotrophomonas maltophilia* ise %2 oranında izole edilmiştir.

Klinik uygulamada sorun oluşturabilecek bazı antibiyotik direnç profilleri elde edilmiştir. *Acinetobacter baumannii* suşlarında Ceftazidime, İmipenem, Meropenem, Piperacillin-Tazobactam ve Cefepime %100 direnç saptanmıştır. *Klebsiella pneumoniae* suşlarında, Gentamisin direnci %15, Trimethoprim-Sulphamethoxazole direnci ise %38 olarak saptanmıştır. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında ise Piperacillin-Tazobactam'a %90 oranında direnç tespit edilmiştir.

Ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin ünitenin mikrobiyolojik flora ve antibiyotik direncine göre seçilir, etken izolasyonu sonrasında ise; tedavinin antibiyotik duyarlılık sonucuna göre dar spektrumlu antibiyotik ile modifiye edilmesi hedeflenmelidir.

2. ABSTRACT

Antimicrobial Susceptibility of Microorganisms Isolated From Ventilator-Associated Pneumonia Patients

VIP is a hospital infection which has a high mortality ratio, often seen in intensive care units and occurs in patients with invasive mechanic ventilation. In this study, Firat University Hospital Intensive care unit built using the mechanical ventilator and endotrakial tube of 50 patients, diagnosed with aspiration pneumonia or applied of lavage bronja, examined and determined by the antimicrobial susceptibility factors have been investigated.

Bacterial frequency of patients with VAP; *Acinetobacter baumannii* 42%, *Klebsiella pneumoniae* 26%, *Pseudomonas aeruginosa* 20%, *Serratia marcescens* 4%, *Streptococcus spp*, *Enterobacter spp*, and *Stenotrophomonas maltophilia* *Staphylacoccus aureus* was isolated by 2%. Some antibiotic resistance profiles that can matter at clinical applications were obtained. Ceftazidime, İmipenem, Meropenem, Piperacillin-Tazobactam and Cefepime 100% resistance was observed in *Acinetobacter baumannii* strains Gentamicin resistance in *Klebsiella pneumoniae* strain 15%, Trimethoprim-Sulphamethoxazole 38% resistance respectively. The resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains to Piperacillin-Tazobactam was 90%

Empirical antibiotic therapy selects according to antibiotic resistance and microbial flora of intensive care unit after the isolation of microorganism and determined results of antibiotic resistance, therapy should be modified narrow-spectrum antibiotics.

3. GİRİŞ

Hastane enfeksiyonları (HE), hastaneye başvuru anında veya inkübasyon döneminde bulunmayan, hastaneye başvurularından 48-72 saat sonra gelişen enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır(1,2). Dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olan hastane enfeksiyonları hem hastaların hastanede yatış süresini uzatmakta hem de morbidite, mortalite ve tedavi maliyetlerinin artmasına neden olmaktadır(3).

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), fizyolojik olarak stabil olmayan hastaların yaşam fonksiyonlarının düzeltilmesine olanak tanıyan tedavi birimleridir. YBÜ’nde yatan hastalarda diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği gibi yandaş hastalıkların varlığı, mekanik ventilatör, santral venöz kateter, nazogastrik sonda ve idrar sondası gibi invaziv işlemlerin uygulanması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması YBÜ’nde dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonuna ve enfeksiyonuna neden olmaktadır(4,5).

YBÜ’ne yatan hastalar, tüm hastaneye yatan hastaların küçük bir kısmını oluşturmasına rağmen, YBÜ’leri hastane enfeksiyonlarının en fazla görüldüğü birimlerdir(6,7). Ayrıca YBÜ’nde yatış süresinin uzunluğu da hastane enfeksiyonlarının gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir(8,9). YBÜ’nde görülen hastane enfeksiyonlarının yarısından fazlasının ölümle sonuçlandığı göz önüne alındığında, bu enfeksiyonların önemi daha da iyi anlaşılmaktadır(10).

Hastane enfeksiyonları ile ilişkili olarak düzenli bir sürveyans sistemi ilk kez 1970’de Amerika Birleşik Devletlerinde, Hastalık Kontrol ve Önleme

Merkezi/Center for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından seçilmiş hastanelerde, Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Çalışması/National Nosocomial Infections Study (NNIS) olarak başlamış, yararları tüm dünyaya örnek olan çalışma daha sonra NNIS adını alarak yaklaşık 300 hastaneden nozokomiyal enfeksiyon verilerinin toplandığı bir havuz oluşturulmuştur(11). Başlangıçta hastanelerdeki tüm nozokomiyal enfeksiyon verileri toplanmış, NNIS'in etkinliğini saptayan Study on Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC) projesi sonuçlarına göre esas problemin yoğun bakımlar, kullanılan invaziv gereçler ve operasyonlar olduğu saptanmıştır(12).

Hastanede gelişen pnömoniler (HGP), hastane enfeksiyonları arasında sıklık yönünden üriner sistem enfeksiyonlarının ardından ikinci sırada yer almaktadır(13,14).

Ülkemizde yapılmış çalışmalar değerlendirildiğinde, hastanede gelişen pnömonilerin bütün dünyada olduğu gibi hastane enfeksiyonları arasında 2. veya 3. sıklıkta olduğu görülmektedir(15,16).

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) mekanik ventilasyon (MV) uygulanan hastalar arasında en sık görülen nozokomiyal enfeksiyondur(17,18).

Hastane enfeksiyonları etkenlerinin aynı hastanenin farklı üniteleri arasında bile farklılık göstermesi nedeniyle hastanelerdeki her ünitenin kendi florasını ve antibiyotik direncini bilmesi, bu ünitelerde alınması gereken enfeksiyon kontrol önlemlerinin ve uygun ampirik antibiyotik tedavisinin belirlenmesi için çok önemlidir(19). Düzenli yapılacak sürveyans çalışmaları ile her yoğun bakım ünitesinin patojenlerinin saptanması ve bunların antibiyotik direnç paternlerinin

önceden bilinmesi, ampirik antibiyotik kullanımında yol gösterici olacak ve antibiyotiklere direnç gelişimini azaltacaktır(20).

Bu çalışmayla Fırat Üniversitesi Hastanesi Dâhili Yoğun Bakım Ünitesinde Mekanik Ventilasyon uygulanan hastalarda pnömoni etkenleri izole edilerek mikroorganizmaların epidemiyolojik profili belirlenecek ve izole edilen suşlarda antimikrobiyal direnç incelenecektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1.TANIM

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP); entübasyon sırasında pnömoni tablosu veya pnömoni gelişmekte olduğunu destekleyen klinik bulgusu olmayan hastada, invaziv mekanik ventilatör desteğinden en az 48 saat sonra gelişen pnömonidir(21,22). VİP trakeal entübasyondan sonra ortaya çıkış gününe bağlı olarak iki gruba ayrılabilir. Mekanik ventilasyon (MV)'un ilk dört günü içinde oluşan pnömoni erken VİP, MV'un beşinci gününden sonra oluşan pnömoni geç VİP olarak tanımlanır. Bu tanımlama VİP'nin ortaya çıkış gününe göre etken patojen ajanların farklılaşması açısından önemlidir.

4.2.MEKANİK VENTİLASYON (MV)

a) Solunum Fizyolojisi ve Ventilatör Tedavisi: Spontan solunumda hava toraks boşluğunun genişlemesi ile akciğerlere girer, solunum kaslarının pasif olarak gevşemesi ve akciğerlerin elastikiyetinin de yardımı ile tekrar dışarı çıkar ve yeterli gaz değişimi sürdürülür. Bu olayla ilişkili yapılarda herhangi bir bozukluk, gaz değişiminin bozulmasına neden olur. Bu bozukluğa yol açan

nedenler ortadan kaldırılıncaya kadar gaz değişiminin yapay olarak sürdürülmesi gerekir.

Mekanik ventilatörler solunum yollarında basınç değişiklikleri oluşturarak akciğerlere gaz giriş ve çıkışını sağlayan aygıtlardır. Bunlar alveoler ventilasyonu ve oksijenasyonu artırır, solunum işini azaltırlar. Böylece alveolar hipoventilasyonun ve hipokseminin nedenlerinin araştırılıp tedavi edilmesine imkan sağlarlar(23). MV ile ulaşılması arzulanan amaçlar aşağıda belirtilmiştir(24).

MV'nun Amaçları:

- 1) Hipokseminin düzeltilmesi
- 2) Akciğerlerde gaz alışverişinin düzeltilmesi
- 3) Respiratuar asidozun tedavisi
- 4) Solunum kaslarının dinlendirilmesi
- 5) Solunumsal distresin ortadan kaldırılması
- 6) Basınç-volüm ilişkisinin değiştirilmesi
- 7) Atelektazilerin önlenmesi ve tedavisi
- 8) Kompliyansın düzeltilmesi
- 9) İleri hasarın önlenmesi
- 10) Akciğer ve hava yolunun iyileşmesine fırsat sağlanması

b) MV Endikasyonları: MV'a başlama konusunda çok kesin kriterler olmamakla birlikte her hasta kendi başına değerlendirilerek karar verilmelidir. Genellikle gaz alışverişinin ciddi olarak bozulduğu, solunum yetmezliğinin hızlı bir şekilde değiştii durumlarda, medikal tedaviye cevap alınamayan durumlarda ve kardiyojenik şok gibi organ yetmezliğinde solunum işinin arttığı durumlarda

solunumun mekanik olarak desteklenmesi gerekir. MV endikasyonları Tablo 1'de, başlama kriterleri ise Tablo 2' de verilmiştir(24).

Tablo 1: MV Endikasyonları

<ol style="list-style-type: none">1. Sinir sistemine ilişkin nedenleri<ul style="list-style-type: none">• Santral sinir sistemi• Kafa travmaları, beyin cerrahisi, status epileptikus• Periferik sinir sistemi Poliomyelit, Guillain-Barré Sendromu• Spinal kord yaralanmaları, tümör ve cerrahisi• Genel anestezi sonrası2. Kas veya sinir- kas kavşağına ilişkin nedenler<ul style="list-style-type: none">• Miyastenia gravis, tetanoz, kas gevşeticilerin uzayan etkisi3. Kemik yapıya ait nedenler<ul style="list-style-type: none">• Toraks yaralanmaları4. Havayolu ve akciğerlere ilişkin nedenler<ul style="list-style-type: none">• Pnömoni, kronik bronşit, ARDS, travma, KOAH
--

Tablo 2: MV'a Başlama Kriterleri

Parametre	Normal	Yetersiz
Solunum hızı	12-20/dk	> 35/dk
Vital kapasite	55-75 ml/kg	< 15 ml/kg
Maksimum inspiratuvar kapasite	- (75-100) cm H ₂ O	< -25 cm H ₂ O
Atmosfer havası ile		
PO ₂	75-100 mm Hg	< 50 mmHg
PCO ₂	35-45 mmHg	> 50 mmHg
% 50 FiO ₂ ile PO ₂		< 60 mmHg
PCO ₂		> 60 mmHg
FEV*	50-60 ml /kg	< 10 ml/kg
A-a PO ₂ farkı**	30-50 mmHg	> 450 mmHg
VD/ VT***	0.25-0.40	> 0.60

* Bir saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü

** 10 dk % 100 oksijen verilmesini takiben alveoler- arteriel PO₂

*** Ölü boşluk / tidal volüm oranı

4.3. EPİDEMİYOLOJİ

1984 yılında 2. sıklıkta görülen nozokomiyal enfeksiyon, 1994 yılında Avrupa Yoğun Bakım Ünitelerinde yapılan European Prevalance of Infection in Intensive Care (EPIC) çalışmasında Yoğun Bakım Ünitesinde en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonun pnömoni olduğu saptanmıştır(25). Yoğun Bakım Ünitesinde gelişen pnömonilerin neredeyse %90'ının MV desteği altında olan hastalarda görüldüğü bildirilmektedir. Endotrakeal entübasyon ve MV, pnömoni gelişimini 6-20 kat arttırmaktadır ve bu artış MV süresi uzadıkça artmaya devam etmektedir(26,18,28-30). ABD'de yılda yaklaşık 250.000-300.000 yeni nozokomiyal pnömoni vakası geliştiği bildirilmektedir(26,28,29).

NNIS verilerine göre 1000 ventilatör gününde ortalama 2.4-14.7 vaka geliştiği rapor edilmiştir(31).

MV'nun 48 saatten daha fazla olması VİP gelişmesi için en önemli risk faktörüdür. Bununla beraber VİP ilk 48 saat içinde de gelişebilir. Langer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; MV'nun ilk 4 günü gelişen pnömoniler erken başlangıçlı VİP, 5 ve sonraki günlerde gelişen pnömoniler geç başlangıçlı VİP olarak tanımlanmıştır(32). Erken başlangıçlı VİP'te hastalığın seyri ve prognoz daha iyi olduğu gözlenmiştir. VİP gelişim riski ilk günlerde daha fazla olup ilk 5 günde % 3 / gün, sonraki 6-10. günlerde % 2 / gün, sonraki günlerde ise % 1 / gün olarak bildirilmiştir(33). Yine çoğu ventilasyon uygulamalarının kısa süreli olması sebebiyle olguların yarısı ilk 4 gün içinde gerçekleşmektedir(34). Türkiye'de VİP ile ilgili yapılmış çalışmalarda insidans 16.4-26.4 atak /1000 ventilatör günü olarak bildirilmektedir(35).

4.4. ETİYOLOJİ

VİP'e neden olan mikroorganizmalar daha çok orofarenks ve üst solunum yollarında kolonize olabilen patojenlerdir. Entübasyondan sonraki ilk 4-5 gün, daha ziyade toplum kaynaklı *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) gibi etkenler sorumlu olurken, giderek nozokomiyal kökenli çoğul direnç gösteren, Gram-negatif enterik basiller, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu görülür(18,28,33,37,38).

Diğer etkenlerin oranı %1'in altındadır. *Legionella pneumophila* pnömonisi saptanan hastanelerde lejyonelloz ayırıcı tanıda düşünülebilir. Genel olarak nötropenik hastalar dışında fungal etkenler düşünülmemelidir. Bronkoskopik veya bronkoskopik olmayan alt solunum yolu örneklerinde *Candida spp.* üremesi sıklıkla kolonizasyonu yansıtır(39,40). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer mikrobiyolojik etken dağılımı izlenmektedir. Her hastanenin hatta hastane içindeki değişik birimlerin etken patojen dağılımının farklılık gösterebileceği de bilinmelidir(41-44).

Türkiye'den International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) kapsamında 2007'de yayınlanan çok merkezli bir çalışmada etken dağılımı en sık *Acinetobacter spp.* (%29.2), ikinci sıklıkta *Pseudomonas spp.* (%26.7) üçüncü sıklıkta *Staphylococcus aureus* (%24.2) ve dördüncü sıklıkta da *Enterobacteriaceae spp.* (%14.9) olarak saptanmıştır(45).

4.5. PATOGENEZ

VİP gelişimdeki önemli basamaklar:

- 1- Orofarengeal kolonizasyon
- 2- Kolonize olan bakterilerin subglottik bölgeden üst hava yollarına sızması
- 3- Kontamine sekresyonların alt solunum yollarına aspirasyonudur.

Devreye giren immün konak savunması aşıldığında VİP gelişimi tamamlanır(46). Aspirasyon mekanizması dışında; daha az sıklıkla hematojen, gastrik ve özofageal materyalin direkt aspirasyonu, ventilatör devrelerinden inhalasyon yolu ve kontamine bronkoskopi, spirometri gibi cihazlar ile alt solunum yollarına mikroorganizmaların ulaşmasının patogeneizde rol oynadığı

düşünülmektedir(26,18,37,48,49). Bazı salgınlarda kaynak olarak enfekte nebulizör, aerosol ve terapötiklerin rol oynadığı bildirilmiştir(26,28,49,50).

4.5.1. Üst Hava Yolları ve Orogastrik Bölgenin Kolonizasyonu

Entübe hastalarda pnömoni oluşumu orofarengeal bölgenin patojen bakterilerle kolonizasyonu ile başlar. Hastanede yatan hastalarda orofarenksin Gram-negatif enterik bakteriler ile kolonizasyonu sık görülen bir durumdur. Hipotez olarak; ağız içi artmış proteaz aktivitesinin bakterilerin tutunmasını engelleyen proteinleri parçalayarak zemin hazırlaması öne sürülmüştür. Stres ülseri profilaksisi mide asiditesini azaltarak bakterilerin çoğalmasını kolaylaştırır(51).

4.5.2. Kontamine Sekresyonların Alt Solunum Yollarına Aspirasyonu

VİP gelişiminde orofarengeal ve trakeal kolonizasyonla başlayan süreç, kontamine sekresyonların alt solunum yollarına aspirasyonu ile devam eder. Oluşan biyofilm tabakası içindeki bakteriler, hasta her sekresyon temizliği için aspire edildiğinde ventilatörün de etkisiyle lokalizasyon değiştirerek alt solunum yollarına ve akciğerlere ulaşım imkânı bulurlar(52).

4.5.3. Konak Savunma Mekanizmalarının Aşılması

Alt solunum sistemine ulaşan patojenler siliyer mukus aktivasyonu ile mekanik olarak atılmaya çalışılır ve hümmoral, hümmresel immünite ile karşılaşılır. Konak savunma mekanizmaları aşıldığında VİP gelişmiş olur(18,28).

4.6. RİSK FAKTÖRLERİ VE ALINABİLECEK ÖNLEMLER

VİP artmış morbidite, mortalite yanısıra hastaya yapılan maddi harcamanın artmasına neden olan bir olgudur. Yoğun bakım uzmanlarınca hedeflenen en önemli parametre VİP gelişiminin önlenmesidir. VİP gelişimini önlemede kullanılan teknikler şu kategorilerde incelenebilir(26).

- 1- Risk faktörlerini tanımlama ve kontrol etme
- 2- Klasik enfeksiyon kontrol yöntemlerini uygulama
- 3- Hava yolu kolonizasyonunu sınırlama
- 4- Hastanın savunma mekanizmalarını güçlendirme
- 5- Diğer yöntemler.

VİP gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin bir bölümü hastanın yoğun bakıma yatışında mevcut olan ve hastaya ait değiştirilemeyen risk faktörleri iken, diğer bölümü YBÜ'de verilen hizmet süresince gelişen ve değiştirilebilmesi mümkün olabilen risk faktörleridir. Bu faktörler Tablo 3'te toplu olarak gösterilmiştir. Risk faktörlerinin bilinmesi sayesinde riskli hastaların belirlenmesi ve değiştirilebilen faktörlere yapılabilecek iyileştirici müdahalelerin ortaya konması mümkün olur(18).

Tablo 3: VİP Risk Faktörleri (18).

Hastaya Ait Risk Faktörleri:
<ol style="list-style-type: none">1) Başvuru anında;<ul style="list-style-type: none">• KOAH tanısı• Kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalığı (altta yatan)• Santral sinir sistemi hastalığı, koma, bilinç bulanıklığı• Travma veya yanık• Torasik veya abdominal cerrahi• ARDS2) Organ yetmezliğinin bulunması ve hastalığın şiddeti (APACHE II skoru >16)3) İleri yaş (60 üzeri) ve-veya erkek cinsiyet4) Kış ve sonbahar mevsimi5) Fazla miktarda gastrik aspirasyon6) Üst solunum yolu kolonizasyonu, gastrik kolonizasyon ve yüksek mide PH'sı <p>Serum albumin < 2,2 g/dL olması</p>
Değiştirilebilen Risk Faktörleri :
<ol style="list-style-type: none">1) Antiasit veya histamin reseptör antagonistlerinin kullanılması2) Paralitik ajanların kullanımı veya devamlı intravenöz sedasyon3) Enteral beslenme4) Nazogastrik sonda kullanımı, nazal entübasyon ve sinüzit5) Hastanın supin pozisyonda yatışı6) Plansız ekstübasyon (kendi kendine) ve re-entübasyon7) Yetersiz endotrakeal tüp kaf basıncı, trakeostomi uygulaması8) 2 günden uzun mekanik ventilasyon9) Geç VİP için MV öncesi antibiyotik kullanımı, erken VİP için kullanılmaması10) > 2 ünite kan ürünü verilmesi11) İntrakraniyal basınç monitorizasyonu12) YBÜ dışına transport

4.6.1. Etkene Göre Risk Faktörleri

Risk faktörlerine göre pnömoniye neden olan etken patojen değiştiği için risk faktörlerinin ve hangi risk faktörüne sahip hastada hangi etkenin olduğunun

tahmin edilmesinin tedavi planı açısından önemi büyüktür(33). Etkene göre belirlenen risk faktörleri tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Etkene Göre Risk Faktörleri (53)

S. aureus:

Hastanede uzun yatış Koma
Diyabetes mellitus Kafa travması Böbrek yetmezliği
VİP'in geç başlangıçlı olması (dördüncü günden sonra)
Daha önce antibiyotik kullanımı öyküsü
Altta yatan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)

P. aeruginosa:

Bronşiektazi
Steroid kullanımı
Malnütrisyon
Daha önce antibiyotik kullanımı Uzamış MV Trakeostomi

Anaerobik bakteriler:

Aspirasyon
Geçirilmiş abdominal cerrahi

Legionella türleri:

Bilinç değişikliğinin olması
Steroid kullanımı
Sitotoksik kemoterapi

Haemophilus influenzae:

Daha önceden antibiyotik kullanmamış olması

Aspergillus türleri:

KOA
Steroid tedavisi
Önceden antibiyotik kullanması

4.6.2. Kişi İle İlgili Risk Faktörleri

Kişisel faktörler orofareneal ya da gastrik kolonizasyonu artırmaktadır. Kişiyile ilgili faktörler; ileri yaş, altta yatan hastalık, KOAH, immünosüpresyon, bilinç kaybı, torasik ya da abdominal cerrahi olarak sıralanabilir(54-56).

4.6.3. Tedavi İle İlgili Risk Faktörleri

Bazı hastane prosedürleri ve tedavileri, kişisel savunmaları azaltarak ya da mikroorganizmaların yayılımını artırarak nozokomiyal pnömoni riskini artırmaktadır. Entübasyon ve mekanik ventilasyon, yoğun bakım hastalarında tedaviyle ilgili önemli risk faktörleridir. Endotrakeal tüp nazofarenksteki koruyucu mekanizmaları kesintiye uğratarak, alt solunum yoluna mikroorganizmaların direkt geçişini sağlamakta, aynı zamanda yutmayı bozarak, mikroorganizmaların aspirasyonu için hastayı predispoze etmektedir. Böylece bakteriyel yapışma ve kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır. Mukus normal olarak bakterileri filtre etmek için üretilmekte ve daha sonra mukosilyer temizlik tarafından çıkarılmaktadır. Entübasyon artan mukus üretimine ve solunum yolunda mukusun toplanmasına neden olarak VİP riskini artırmaktadır(57,58).

Endotrakeal tüp varlığı, orofarenks kolonizasyonunu artırarak endotrakeal tüpün kafi üzerinde sekresyonların toplanmasına neden olmaktadır. Büyük oranda sekresyon ve mikroorganizma, hasta kendi kendini ekstübe ettiğinde, endotrakeal tüp kafi yeniden pozisyon verilmek için söndürüldüğünde ya da kafta sızıntı geliştiğinde trakea ve bronşlara direkt olarak dağılmaktadır. Mikroorganizmaların geniş yayılımı pnömoniye yol açan pulmoner savunma mekanizmalarının tutulum

olasılığını artırmaktadır(59). Ayrıca endotrakeal tüp *P. aeruginosa* gibi bakterilerin akciğerlerde toplanması için direkt yol oluşturmaktadır (58,60).

Tedaviyle ilgili diğer risk faktörleri; nazogastrik tüp kullanımı, enteral beslenmeyi ve hastanın pozisyonunu içermektedir. Hastada nazogastrik tüp bulunması, hastanın yutmasının bozulmasına ve orofarengeal sekresyonların birikmesine neden olmaktadır. Ayrıca nazogastrik tüp alt özefageal sfinkterden reflüyü artırarak midede bulunan bakterilerin orofarenkste toplanması için tutucu olarak etki etmektedir. Enteral beslenme, midenin artan PH'sı, artan gastrik volüm ve artan reflü Gram-negatif organizmaların üremesini sağlayarak pnömoni riskini artırmaktadır(59-64). Yoğun bakım hastalarına sıklıkla uzamış periyotlarda supin pozisyonu verilmektedir. Hastalara supin pozisyonu verilmesi aspirasyon ihtimalini, özellikle nazogastrik tüpü olan ve enteral beslenmesi olan hastalarda artırmaktadır. Supinpozisyonu ve supinpozisyonu süresi, her ikiside aspirasyon ve nozokomiyal pnömoni için risk faktörüdür(65,66).

4.6.4. Enfeksiyon Kontrolü İle İlgili Risk Faktörleri

Kontaminasyon, nozokomiyal patojenlerin yayılmasında majör rol oynamaktadır. Yüksek konsantrasyonda mikroorganizma, özellikle de Gram-negatif basiller hastane çevresinde, yoğun bakım hastalarında, sağlık bakımı verenlerin ellerinde bulunmaktadır. Zayıf el yıkama uygulamaları, mikroorganizmaların geçişini kolaylaştırmaktadır. İnokülasyona yetersiz el yıkama, hastadan hastaya geçerken aynı eldivenleri kullanmak, nebulizör, spirometre, oksijen sensörü, masklar ve diğer aspiratör kateterlerini içeren kontamine solunum aletlerinin uygunsuz kullanımı neden olmaktadır(58,66,67).

4.7. ÖNLEMLER

VİP gelişiminin önlenmesinde birinci hedef patogenezin ilk adımı olan üst solunum yollarının VİP yapabilme potansiyeli taşıyan bakterilerle kolonizasyonunun önlenmesi olmalıdır. Etkili bir hastane enfeksiyon kontrolü programı, el yıkama ve el hijyenine uyum, eldiven kullanımı, izolasyon önlemleri alınacak genel ve etkili önlemler arasındadır. İkincil önleme stratejileri, risk gruplarında rutin aşılama, hastanın sağlık açısından eğitimi, sigaranın bırakılması, egzersiz ve kilo kontrolü ile hastane personelinin influenza gibi etkenlere karşı aşılınması gibidir. Hastayı endikasyon sonlanır sonlanmaz ekstübe etme, peptik ülser profilaksisi, derin ven trombozunu önleme, oral bakım önemlidir. Hastane enfeksiyonlarını önleme çabaları kanıta dayalı ve maliyet etkin olmalıdır. Bütün bunların yürütülebilmesi için ilgili klinisyenler, solunum bakımı veren sağlık çalışanları, uygulayıcılar, risk yönetim sorumlusu ve çekirdek takımın diğer üyelerini içeren multidisipliner bir bakım ekibi kurulmalıdır(68-70). Alınacak önemli önlem basamakları tablo 5'te özetlenmiştir(71).

Tablo 5: Önlenebilir Risk Faktörlerine Yönelik Başlıca Öneriler (71).

Genel	<ul style="list-style-type: none">•Etkili enfeksiyon kontrol yönetimi, izolasyon, el hijyenine uyulması•YBÜ enfeksiyonlarının sürveyansı, verilerin takibi ve endemik enfeksiyonların eş zamanlı olarak saptanması
Entübasyon MV	<ul style="list-style-type: none">•Entübasyon ve reentübasyondan kaçınılması•Mümkün olan hastalarda non invaziv MV kullanılması•Sinüzit ve artan VİP riski nedeniyle nazotrakeal yerine orotrakeal entübasyonun tercih edilmesi•Sürekli subglotik aspirasyon tekniğinin (Erken VİP'i azaltır) tercih edilmesi•Endotrakeal kaf basıncının bakteri translokasyonunu önleyecek şekilde 20 cm H₂O'nun üstünde tutulması•Ventilatör devrelerinde biriken suyun dikkatle boşaltılması•MV süresinin kısaltılması•MV kullanım ilkelerinin önceden belirlenmesi•Yeterli sayıda tecrübeli ve eğitilmiş uzman personel bulunması
Aspirasyon Vücut pozisyonu Enteral beslenme	<ul style="list-style-type: none">•Aspirasyonu önlemek açısından hastaların yatak başlarının 30-45 derece olacak şekilde yükseltilmesi•Enteral nütrisyon VİP riskini artırır. Ancak komplikasyonları göz önüne alındığında parenteral nütrisyonu tercih edilmesi
Kolonizasyonla İlgili Antibiyotik Sedasyon	<ul style="list-style-type: none">• Selektif intestinal dekontaminasyon VİP'i azaltsa da çoklu ilaca dirençli (ÇİD) bakteriyel enfeksiyon riski nedeniyle rutin olarak uygulanmaması• Önceden antibiyotik kullanımı kimi hastada erken VİP'i azaltsa da böyle bir öykü varlığında ÇİD bakteri enfeksiyonu olasılığı yükselir. Rutinde uygulanmaması•Acil entübasyon sonrası ilk 24 saat profilaktik antibiyotik verilmesi, kafa travmalı hastalarda bir çalışmada yararlı bulunmuşsa da bu konuda daha çalışmaya ihtiyaç vardır ve rutinde uygulanmaması• İatrojenik paralizi ve sedasyonun günlük izlenmesi
Ülser profilaksisi Hiperglisemi	<ul style="list-style-type: none">•Sükralfat yararlı görülse de kanama riskinde minimal artış saptanmıştır. Profilaksi gerekliyse H2 reseptör antagonisti ya da sukralfat kullanılması•Kan glukozunu 80-110 mg/dL arasında tutacak sıkı glisemik kontrol (kan dolaşımı enfeksiyonlarının önlenmesi açısından) uygulanması

4.8. VİP TANISI

MV'li hastalarda pnömoni tanısının konulması oldukça karışık ve tartışmalıdır. Temelde altın standart yöntem akciğer dokusunun histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesidir. Ancak bu invaziv yöntem daha çok post mortem çalışmalar için kullanılmaktadır(72). Günümüzde VİP için tek başına altın standart olarak kabul edilmiş bir tanı yöntemi yoktur. Bu nedenle VİP tanısı değişik duyarlılık ve özgüllüğe sahip klinik ve mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin birlikte kullanılması ile konulur(36). Ancak klinik ve mikrobiyolojik tanının her zaman uyumlu olmadığı bilinmelidir. Klinik tanının duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür(18,73). Klinik olarak VİP tanısı konan hastaların yaklaşık olarak %66'sında klinik ve mikrobiyolojik tanının uyuşmadığı bildirilmektedir(54).

4.8.1. Klinik Tanı

VİP klinik tanısı; 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. Klinik tanıda yol gösterici parametre radyolojidir. Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanlar Derneği'nin kriterlerine göre VİP'in klinik ve radyolojik tanısı için, akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyonla birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisi bulunmalıdır(27).

1. Ateş (> 38° C) veya hipotermi (< 36° C)
2. Lökositoz (> 10.000 / mm³) veya lökopeni (< 4.000 / mm³)
3. Pürülan trakeal sekresyon
4. Düşük PaO₂

Ancak gerek ateş, lökositoz ve pürülan sekresyon gibi klinik bulgular, gerekse akciğer grafisinde infiltrasyonun gösterilmesi, pnömoni tanısında düşük özgüllüğe sahiptir ve ventilasyon desteğindeki hastalarda pnömoni olmaksızın, Tablo 6'da belirtilen başka nedenlerle de oluşabilmektedir(38,46,72). Özellikle ARDS hem ayırıcı tanıda yer almakta, hem de pnömoniyle birlikte bunabileceğinden ayırıcı tanıda karışıklığa sebep olmaktadır(72).

Bu nedenle, Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği'nin 2000 yılında yayınladığı bildiride; düşük özgüllüğe sahip olan klinik ve radyolojik bulguların VİP tanısı için bir tarama testi gibi kullanılması ve pozitif klinik kriterlerin mikrobiyolojik tanı yöntemleriyle desteklenmesi önerilmiştir(27).

Tablo 6: VİP Ayırıcı Tanısı (38,46,72).

Ateş	Radyolojik İnfiltrasyon
İlaç reaksiyonları	Kardiyojenik pulmoner ödem
Akciğer dışı enfeksiyonlar	ARDS
Trakeobronşit	Pulmoner kontüzyon veya hemoraji
Pulmoner tromboemboli	Pulmoner tromboemboli
Kan transfüzyonu	Atelektazi

Klinik tanıyla ilgili diğer bir yaklaşım rakamsal olarak skorlama yapılmasıdır. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (KPES) > 6 olduğunda duyarlılık %93, özgüllük %100 olarak bildirilmiştir(47).

Tablo 7: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (KPES) * (74).

Kriter	Değer	Puan
Ateş	> 36.5° C veya < 38.4° C	0
	> 38.5° C veya < 38.9° C	1
	< 36.0° C veya > 39.0°C	2
Lökositoz	> 4000 / ml veya < 11.000 / ml	0
	< 4000 / ml veya > 11,000 / ml	1
	> 500 / ml çomak form	1
Solunum sekresyonları	Yok	0
	Var pürülan değil	1
	Pürülan sekresyon	2
(Pa O2) (mmHg) / FİO2	> 240 veya ARDS	0
	< 240 ve ARDS yok	1
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	0
	Yaygın veya yamasal	1
	Lokalize infiltrasyon	2
İnfiltrasyon artışı	Progresyon yok	0
	Progresyon var (KKY ve ARDS dışlanmalı)	2
Sekresyon kültürü ve Gram inceleme	Patojen bakteri ürememesi	0
	Patojen bakteri üremesi	1
	Gram boyamada bazı patojen bakteriler	1

* Tanı için toplam 6 puan ve üzeri gerekir. KKY: Konjestif kalp yetmezliği, ARDS: Erişkin respiratuar distres sendromu, PaO2: Arteriyel oksijen basıncı (mmHg), Fi O2: Kullanılan havadaki oksijen oranı

Endotrakeal aspirasyon (ETA), uygulamada kolaylık nedeni ile VIP tanısında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Trakeobronşial sistemin çeşitli bakterilerle kolonize olması nedeni ile VIP tanısında özgüllüğü düşüktür. Trakeal aspirat ya da balgamın mikrobiyolojik incelenmesi VIP tanısı koymada yetersiz kalabilir. Çünkü MV uygulanan hastaların pek çoğunun solunum yolları muhtemel patojenlerle kontamine olmuştur(75).

Yapılan bir çalışmada histolojik olarak pnömoni tanısı konan hastalarda ETA sensitivitesi %82, spesifitesi %27 bulunmuştur(76). Yine de ETA incelenmesi, olası etkeni ortaya çıkarmak için faydalıdır. Yoğun Bakım Ünitesindeki hastaların

endotrakeal aspirat kalitatif kültürlerinin üst hava yollarına ait bakteriler ile kontaminasyonu nedeniyle yüksek oranda yanlış pozitif sonuçlara yol açar. Bazı klinik çalışmalar ise ETA'nın kantitatif kültürünün VİP tanısında diğer invaziv yöntemler kadar etkin olduğunu göstermiştir(77). Yapılan çalışmalarda cut-off değeri (değerlendirme eşiği) 10^3 - 10^5 CFU/ml olarak kabul edildi.

Fiberoptik bronkoskopi yapılamayan durumlarda ETA değerlendirilmesi VİP tanısında yeterli olabilir. Fakat bu yöntemin potansiyel dezavantajları akılda tutulmalıdır. Hastalarda etken bakteriler 10^5 CFU/ml kadar üremeyebilir. Hastalarda eşik değer daha düşük tutulduğunda gereksiz ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyoterapi alınmasına yol açılabilir. Son zamanlarda bu tekniğin özgüllüğünü artırmak amacıyla çeşitli modifikasyonlar uygulanmaya başlanmıştır. Parankim nekrozunun göstergesi olan elastin fibrillerini göstermek amacıyla potasyum hidroksit ile boyama(78), kantitatif bakteriyel kültürler(79) ve bakterinin antikor ile kaplanması(80) gibi teknikler bunlardan bazılarıdır. Bu yöntemler trakeal aspirasyonun özgüllüğünü bir miktar arttırmakla birlikte daha önceki antibiyotik kullanımı ve altta yatan akut respiratuvar distres gibi durumlar bu diagnostik yöntemin özgüllük ve duyarlılığını azaltmaktadır(79).

Son zamanlarda uzun süreli ventilatör desteğinde olan ve klinik olarak pnömonisi olan hastalarda trakeal aspirasyon kültür sonuçlarının PSB (Protected Specimen Brush) kültürleriyle iyi korelasyon gösterdiğinin anlaşılmasıyla bu hastalarda trakeal aspirasyon kültürlerinin antibiyotik tedavisini yönlendirmede uygun olacağı düşünülmektedir(81).

İleri bronkoskopik teknikler olan PSB ve BAL (Bronchoalveolar lavage) VİP tanısında en güvenilir yöntemler gibi görünmekte ise de bu konuda çelişkili

çalışmalar bulunmaktadır. Bu yöntemler pahalı ve invaziv olup ek bir yararlanım sağlamamaktadır(82). Daha önce antibiyotik kullanılması halinde alınan sonuçlara tam güvenilmemelidir. Bronkoskopik örneklemede PSB için 10^3 CFU/ml, BAL için 10^4 CFU/ml VİP tanısını koydurur ve antibiyotik başlama endikasyonunu doğurur(83).

Bronkoskopik olmayan yöntemlerle alt solunum yollarından örnek alırken kateter direnç ile karşılaşılan kadar solunum yolunda ilerletilmekte ve aspirat körlemesine alınarak kantitatif olarak incelenmektedir. Bu yöntemde kör bronşial aspirasyon veya mini-BAL adı verilmektedir. Bir çalışmada bu yöntemle yapılan kantitatif kültürlerin duyarlılık ve özgüllüğünün %100 ve %82, bronkoskopik olarak yapılan inceleme ile alınan kültürlerin duyarlılık ve özgüllüğünün ise %65 ve %64 olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla bu iki yöntemden birinin diğerine üstün olmadığı ortaya konmuştur(84). Bu nedenle bronkoskopik olmayan mini-BAL kantitatif örnekleme yöntemi VİP tanısında ilk tercih edilecek yöntem olarak kabul edilebilir. Bu yöntem, kolay yapılabilir olması nedeni ile yardımcı personel tarafından dahi uygulanabilmektedir.

Mini-BAL yöntemindeki tanısal eşik değeri 10^3 CFU/ml'dir(84). Ventilatörde izlenen veya izlenmeyen hastalarda gelişen fırsatçı enfeksiyonların tanısında da kullanılabilir. Tablo 8'de alt solunum yolu materyalinin alınmasında kullanılan başlıca yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğünün karşılaştırması yapılmıştır.

Tablo 8: Alt Solunum Yolu Materyalinin Alınma Tekniklerinin Karşılaştırılması

Çalışmacı	Teknik	Koloni (CFU / ml)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Torres (75)	BAL	10 ³	56	71
	TPC	10 ³	56	86
	TA	10 ³ -10 ⁵	82	14
Guerra (85)	BAL	10 ⁴	83	100
Pugin (47)	BAL	BI > 5	93	100
	NBL	BI > 5	73	96
	TA	BI > 5	73	43
Pham (84)	PSB	10 ³	65	93
	TPC	10 ³	100	82
	NBL	10 ⁴	74	81

PSB: Protected Specimen Brush, TPC: Telescoping Plugged Catheter
BAL: Bronchoalveolar Lavage, NBL: Non- directed Bronchioalveolar Lavage
TA: Tracheal Aspirasyon BI: Bacteriel Index obtained by Logaritms Sum of Individual Organisms

4.8.2. Mikrobiyolojik Tanı

VİP gelişimine neden olabilecek mikroorganizmalar kan, plevral sıvı veya solunum sekresyonlarında gösterilebilir. Kan kültürü veya plevral efüzyondan etken izolasyonu yaklaşık %10 olarak bildirilmektedir(86). Tanıda solunum sekresyonlarının kantitatif kültürü, duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek olan testlerden biridir ve VİP tanısında önerilen bir testtir(87). Solunum sekresyonlarının direkt olarak trakeal aspiratının (ETA) kantitatif kültürü, bronkoskopik bronkoalveolar lavaj (BAL) ya da korunmuş fırça örnekleme (PSB), bronkoskopik olmayan körlemesine yapılan BAL veya PSB ve mini-BAL ve korumalı BAL örneklerinin kantitatif kültürleri kullanılabilen yöntemlerdir.

ETA, steril bir kateterin trakea ve proksimal bronşlara gönderilerek aspire edilmesine dayanan basit bir yöntemdir(88). Kantitatif kültürde en yüksek

duyarlılık ve özgülüğe sahip koloni oluşturan birim (CFU) sayısı $> 10^5$ CFU/ml'dir(89). Elde edilen bakterilerin, üst solunum yollarından veya endotrakeal tüp biyofilm tabakasından kaynaklanabilmesi ve bu nedenle kolonizasyonu belirlemesi olasılığının yüksek olduğu ifade edilmektedir(88).

Bronkoskopi kullanılmaksızın körlemesine uygulanan yöntemlerin (körlemesine yapılan BAL, körlemesine yapılan PSB, mini-BAL ve korumalı-BAL) bronkoskopik yöntemlere göre avantajlı olduğu birçok yayında bildirilmektedir(90,49). Bu yöntemlerin kendilerine ait avantaj ve dezavantajları Tablo 9'da kısaca özetlenmiştir(18,91).

Kantitatif kültürde körlemesine PSB için $> 10^3$ kob / ml, körlemesine BAL için ise $> 10^4$ kob/ml bakteri anlamlı kabul edilmektedir (91,92). Bu metodlar körlemesine yapılmalarına karşın, pnömoninin yaygın olması, her iki akciğeri tutuyor olması ve bronkoskopik yöntemlerle yüksek uyum göstermeleri nedenleri ile avantajlıdır. Ancak körlemesine yapılan yöntemlerin sonuçlarının bronkoskopik yöntemlerle karşılaştırıldığı ek çalışmalara ihtiyaç vardır(27).

Tablo 9: VİP Tanısında Mikrobiyolojik Tanı Yöntemlerinin Avantaj ve Dezavantajları (18,91).

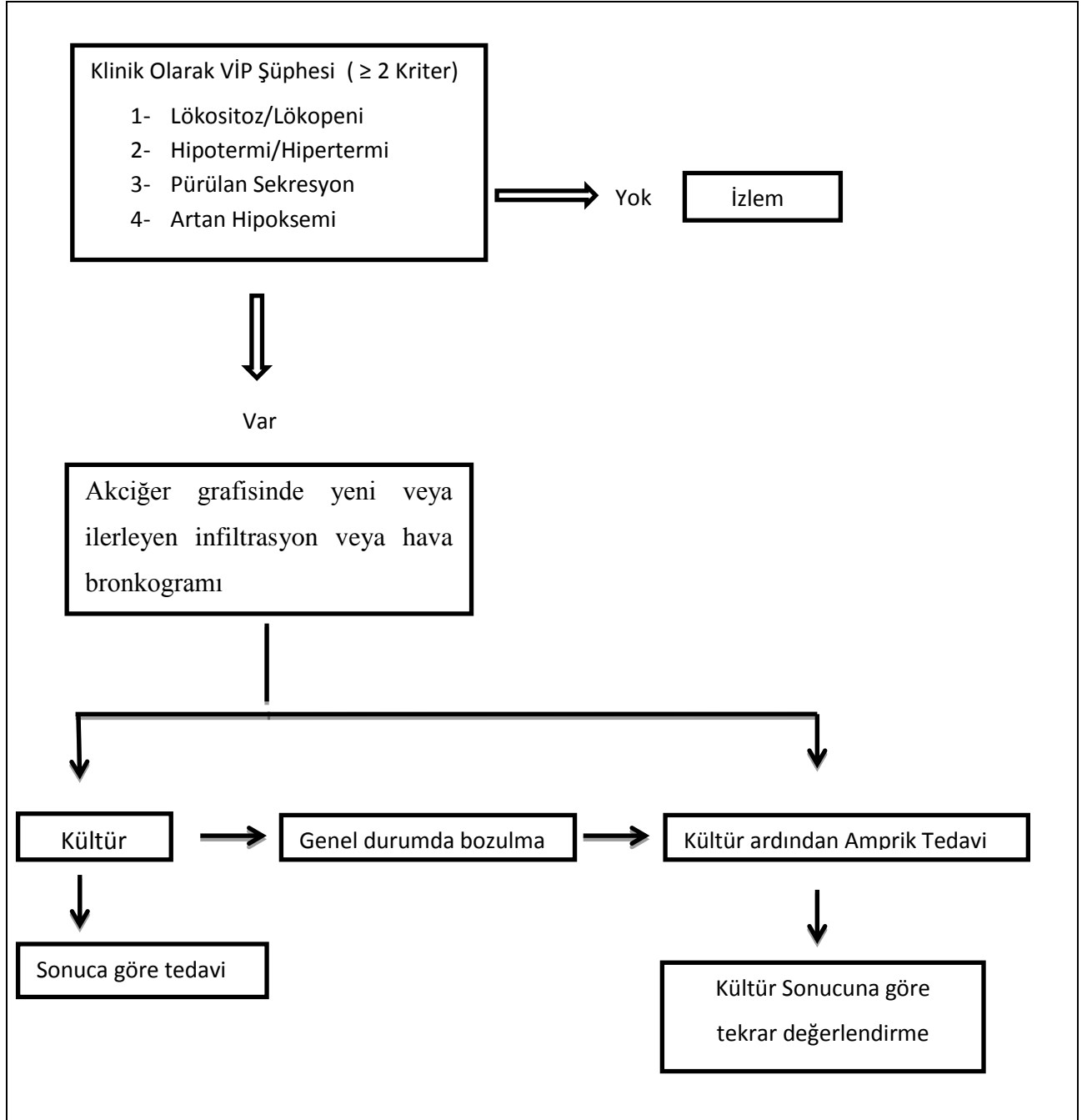
Yöntem	Avantajlar	Dezavantajlar
ETA	<ul style="list-style-type: none">• İnvaziv değil, ucuz• Duyarlılığı iyi	<ul style="list-style-type: none">• Kontaminasyon riski mevcut• Özgüllüğü düşük• Antibiyotik seçimi daha zayıf
Körlemesine yapılan yöntemler	<ul style="list-style-type: none">• İnvaziv değil, ucuz• Bronkospiste gerek yok• Bronkoscopi kanalı ile kontaminasyon riski yok• Dar endotrakeal tüplere uygulanımı mümkün• İşlem sırasında hastanın oksijenasyonu bozulmaz	<ul style="list-style-type: none">• Körlemesine yapıldığı için örnek alımı hatalı olabilir• Hava yolları görüntülenemez
Bronkoskopik yöntemler	<ul style="list-style-type: none">• Etken mikroorganizmayı tespit etme oranı yüksek• Antibiyotik seçimi daha doğru• Antibiyotik kullanımına bağlı yan etki ve maliyet daha az	<ul style="list-style-type: none">• Komplikasyon riski (aritmi, hipoksemi, bronkospazm) yüksek• Bronkospiste ihtiyaç gösterir• Maliyet yüksek• BAL'da kontaminasyon riski var

VIP: Ventilator ilişkili pnömoni, ETA: Endotrakeal aspirasyon, BAL: Bronkoalveoler lavaj

4.8.3. Klinik Tanının Mikrobiyolojik Tanı Sonuçları İle Doğrulanması

VİP tanısında birçok yöntemin geliştirilmiş olmasına karşın, hala altın standart yöntemin akciğer biyopsisi gerektiren histopatoloji ve akciğer doku kültürü olması ve klinik tanının, ayırıcı tanıdaki birçok nedene bağlı yalancı pozitif sonuçları nedeniyle benimsenen yaklaşım, klinik olarak konulan VİP tanısının 24-48 saat sonra kültür sonuçları ile yeniden değerlendirilmesidir(27,51). VİP şüphesinde aşağıdaki yaklaşım kullanılabilir(Şekil 1).

Şekil 1: Tanısal Akış Şeması (27).



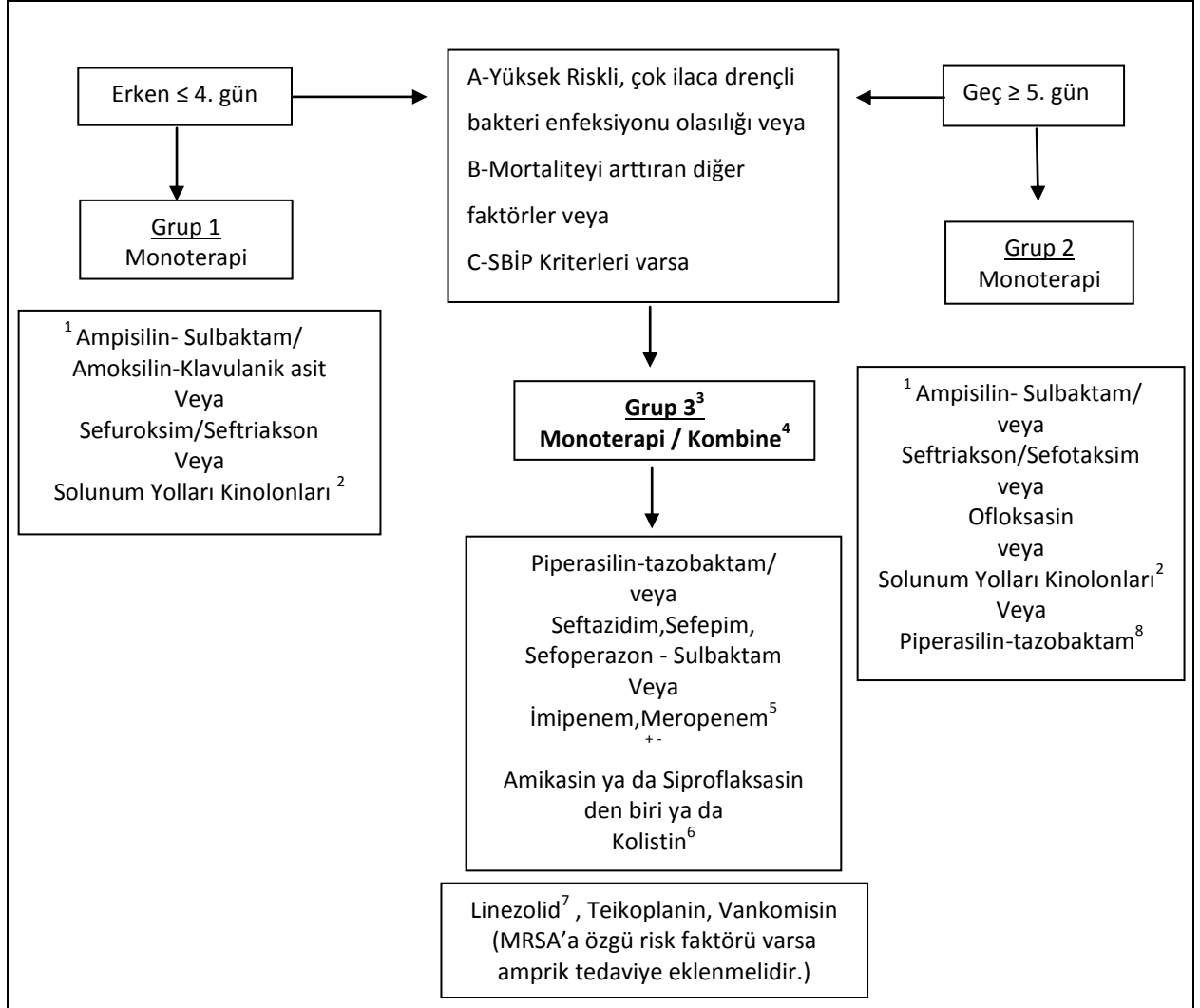
4.9. AMPİRİK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Tanı konulduğunda başlanacak ampirik tedavinin uygunluğu prognozu etkileyen en önemli faktörlerdendir. Kültürde başlangıç tedavisinde kullanılan antibiyotiklere dirençli bir mikroorganizma söz konusu ise mortalitenin %91 gibi yüksek olduğu saptanmıştır(82). Keza ampirik tedavi uygunluğunda bu oran %38 olarak gerçekleşmiştir. Başka çalışmalarda da ampirik tedavideki uygunsuzluklar yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur(82,93).

Ampirik tedavide uygunluk köken organizmaların doğru tahmin edilmesiyle mümkündür ve yoğun bakıma ait lokal direnç verilerinin de içinde olduğu klinik ve mikrobiyolojik bilgiye ihtiyaç gösteren rasyonel antibiyotik kullanma becerisi gerektirir.

Rehberler bu konuda yol göstericidir ve bu konuda ülkemizde Toraks derneğinin yayınladığı 2009 da da yenilenmiş nozokomiyal pnömoni rehberi, ABD'den 2005 ATS/IDSA rehberi vb. rehberler bulunmaktadır. Ampirik tedavide göz önüne alınması gereken birinci parametre, çoğul ilaç direnci (ÇİD) mikroorganizma olasılığının varlığıdır. Bu durum ATS/IDSA ve Türk Toraks Derneğinin 2009 rehberinde şematik olarak gösterilmektedir (Şekil 2).

Şekil 2: VIP'de Ampirik Tedavi Akış Şeması (ATS/IDSA, Türk Toraks Derneği, 2009).



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

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

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

⁴Yerel duyarlılık ve direnç özelliklerine, ÇİD bakteri olasılığına göre kombinasyon tedavisi uygun olabilir.

Mikrobiyolojik tanı, duyarlılık ve klinik iyileşme (KPES <7) özelliğine göre monoterapiye geçilmelidir.

⁵Karbapenem kullanılacaksa Kinolonla kombinasyonlarından kaçınılmalıdır.

⁶Karbapenemlere ve sulbaktam kombinasyonlarına dirençli Acinetobacter izolatlarıyla oluşan enfeksiyonların tedavisinde kolistin bileşikleri kullanılabilir. Kolistin tedavisi invitro direnç bakılarak ve hasta klinik olarak tedaviye yanıt ve yan etkiler açısından yakın gözlem altında tutularak yapılmalıdır.

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

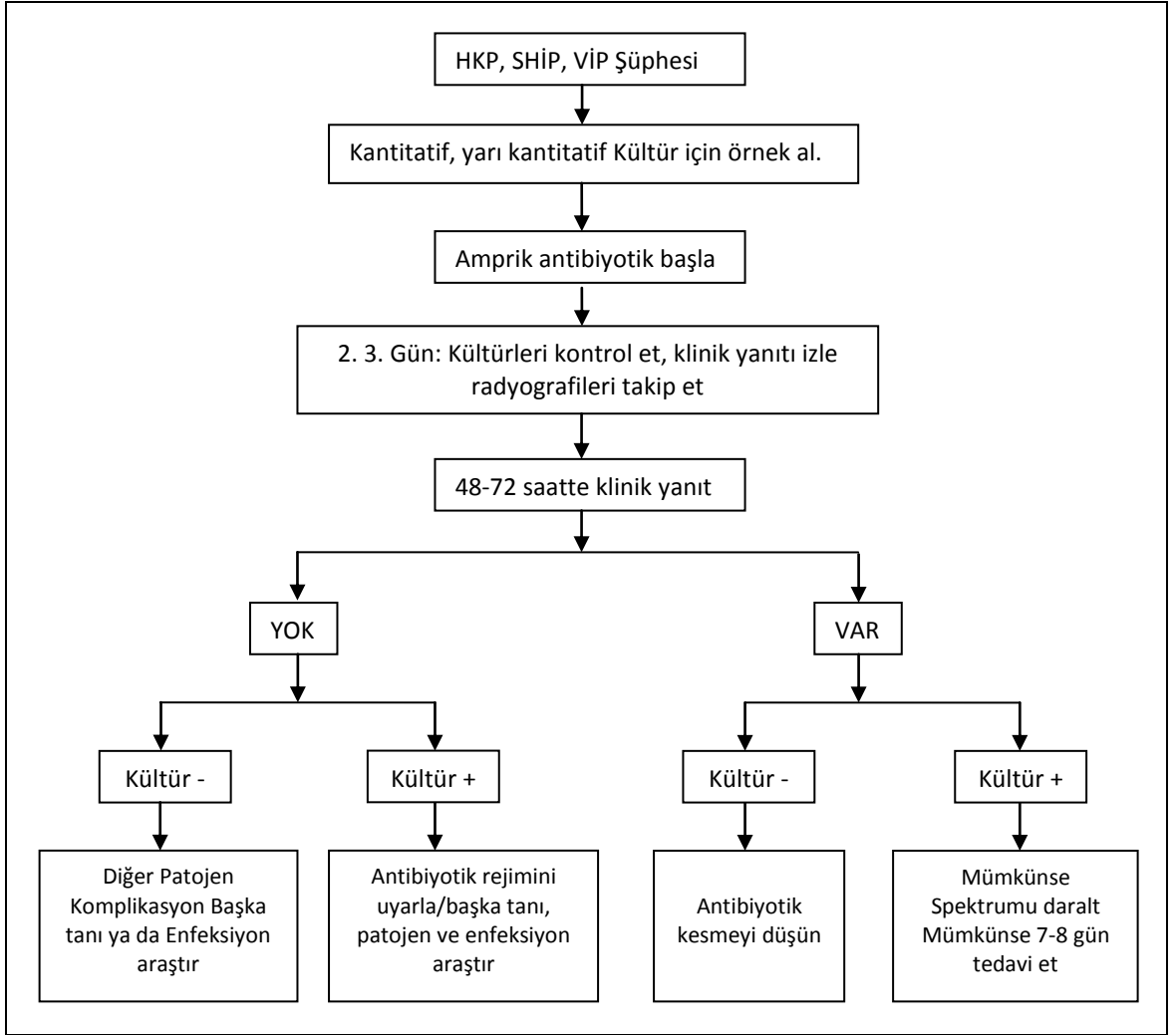
⁷Linezolid ampirik tedavide kullanılmamalıdır. Etken kanıtlanınca kullanılmalıdır. Kullanırken kemik iliği süpresyonu yönünden dikkatli olunmalıdır.

⁸Bu ajanlara direnç olan durumlarda monoterapi ajanı olarak kullanılabilir.

4.9.1. Tedavide Epidemiyolojik Faktörlerin Yeri

VİP tedavisinde ampirik antibiyotik seçiminde hastane ve Yoğun Bakım Ünite florası ile bu floradaki mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır(51,94). Bu amaçla her hastane ve Yoğun Bakım Ünitesi, kendi mikrobiyolojik florasını, bu floradaki organizmaların antibiyotik duyarlılıklarını bilmeli ve hatta zaman içerisinde değişebileceğini göz önüne alarak bu bilgiyi sık sık güncellemelidir. Tanı ve tedavinin takibinde aşağıdaki akış şeması kullanılabilir(Şekil 3).

Şekil 3: VİP'de Tanı ve Tedavi Akış Şeması (ATS/IDS, 2009).



SHİP : Sağlık hizmetleri ilişkili pnömoni HKP: Hastane kökenli pnömoni

4.10. MORTALİTE-MORBİDİTE

VİP yaklaşık %20 ila %71 arasında bildirilen yüksek mortalite oranına sahiptir(18). VİP hastalarında çoğu zaman ölümcül başka patolojiler de bulunduğundan bu konuda atfedilen mortaliteden bahsedilmektedir. Mortalite üzerine yapılan çalışmalarda mortaliteye etkili risk faktörlerinin hastalarda varlığının prognoza negatif etkisi göze çarpmaktadır. İlk 24 saatteki Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) skorunun mortaliteyle sıkı ilişkisi bulunmaktadır(95). Kültür sonuçları alındığında ampirik tedavide uygunsuzluk söz konusu olduğunda mortalite daha da artmaktadır(82).

Tablo 10: VİP Hastalarında İnsidans ve Mortalite Oranları

Araştırmacı	Hasta sayısı	İnsidans (%)	Tanı kriteri	Mortalite oranı %
Salata ⁽⁷⁸⁾	51	41	Klinik- otopsi	76
Craven ⁽¹⁰¹⁾	233	21	Klinik	55
Fagon ⁽⁵⁴⁾	567	9	PSB	71
Torres ⁽³⁰⁾	322	24	Klinik- PSB	33
Baker ⁽⁸⁷⁾	514	5	PSB / BAL	24
Fagon ⁽⁵⁴⁾	1118	28	PSB / BAL	53
Timsit ⁽⁸³⁾	387	15	PSB / BAL	57
Cock ⁽³³⁾	1014	18	PSB / BAL- klinik	24
Tejada- Artigas ⁽¹⁰²⁾	103	22	PSB	44

Tablo 10'da görüldüğü gibi YBÜ'de VİP mortalite oranları %24-76 arasında değişmektedir. YBÜ'de VİP ölüm oranı diğer MV hastalara göre 2-10

kat daha fazla olmaktadır. 1974 yılında yapılan bir araştırmada pnömoni olmayan MV hastalarda ölüm oranı %4, VİP'li hastalarda bu oran %50 bulunmuştur(92).

1986-2001 yılları arasında yapılan bazı çalışmalar da bu sonuçları destekler niteliktedir(30,96). Bu sonuçların elde edilmesinde hasta gruplarının farklılığı, tanıda kullanılan kriterlerin değişik olması, hastaya ait altta yatan patolojinin var olması önemlidir.

Kardiyak cerrahi, akut akciğer hasarı, immün yetersizlik, transplantasyon uygulanması, travma, kardiyak arrest sonrası tıbbi bakım uygulanan hastalarda ölüm oranları artmaktadır(92,97,98). Torres ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada solunum yetersizliği ve şok gibi ölümcül seyreden durumlarda uygulanan uygunsuz ve yetersiz antibiyotik kullanımı prognozu negatif yönde etkileyen bir faktör olarak değerlendirilmiştir(30).

Mortalite oranları etken olan bakteri tipine göre değişmektedir. Gram-negatif basil ile oluşan VİP, Gram-pozitif kokların sebep olduğu VİP'den daha ölümcüldür. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa'nın* etken olduğu VİP'de ölüm %70-80 civarındadır(99). Yapılan bir çalışmada *Pseudomonas* ve *Acinetobacter'in* etken olduğu VİP'de mortalite %87, diğer organizmaların etken olduğu VİP'de mortalite %50 bulunmuştur(54). MV durumu, yaş, altta yatan hastalık, hastalığın şiddeti, hastanede kalma süresi ölüm oranlarını arttırır(100). Bu yüzden MV uygulanan hastalarda uygun profilaksilerin yapılması, erken teşhis ve tedavinin yapılması çok önemlidir.

Tablo 11: VİP'li Hastalarda Mortaliteyi Artıran Nedenler

Uygun olmayan antibiyotik kullanımı
Önceden antibiyotik kullanımı
YBÜ'de kalma ve MV süresinin uzaması
Yüksek riskli patojenle enfeksiyon (<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>MRSA</i>)
Multilober veya bilateral pulmoner infiltrat varlığı
Altta yatan hastalığın ciddiyeti
Ağır sepsis, şok, multiorgan disfonksiyon sendromu (MODS)
İleri yaş (> 65)
Solunum yetersizliğinin ağırlaşması ($PaO_2/FiO_2 < 250$)

VİP ile ilgili maliyet artışı ve morbiditeyi hesaplamak oldukça zordur. VİP nedeniyle hastanede yatış süresi uzamaktadır. Bir çalışmada VİP gözlenmesi nedeniyle hastaların 10 ile 32 gün daha fazla Yoğun Bakım Ünitesinde kaldıkları saptanmıştır(78). Başka bir çalışmada ise VİP hastaları ortalama 21 gün YBÜ'de izlenmiştir(54). Sonuçta VİP hem morbidite hem de maliyet artışına sebep olmaktadır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta Grubu

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nca 11.04.2013 tarih ve 01 nolu Etik Kurulu Kararı onayı alınarak Fırat Üniversitesi Hastanesi Dâhili Yoğun Bakım Ünitesinde 01.05.2013 tarihinden itibaren Mekanik Ventilator kullanarak tedavi gören, pnömoni teşhisi konulmuş ve rutin olarak merkez laboratuvarına endotrakeal aspirat veya bronş lavajı numunesi gönderilen yaş sınırlaması konulmamış kadın veya erkek elli (50) hasta numunesi üzerinde yapılmıştır.

5.2. VİP Tanısı Konulması

Enfeksiyon asistanının günlük değerlendirme yaparak formlarını doldurduğu hastalara CDC'nin 2002'de yayınlamış olduğu aşağıda yer alan kriterlere göre VİP tanısı konulmuştur(31).

CDC'nin Pnömoniye İlişkin Kriterleri:

Pnömoni için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. Göğüs muayenesinde, ral veya matite olan bir hastada aşağıdaki ölçütlerden birinin bulunması:

- Yeni ortaya çıkan pürülan balgam veya balgamın karakterinin değişmesi
- Kan kültüründe etken izolasyonu
- Transtrakeal aspirat, bronşiyal fırçalama, veya biyopsi ile elde edilen örnekten patojen izolasyonu.

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

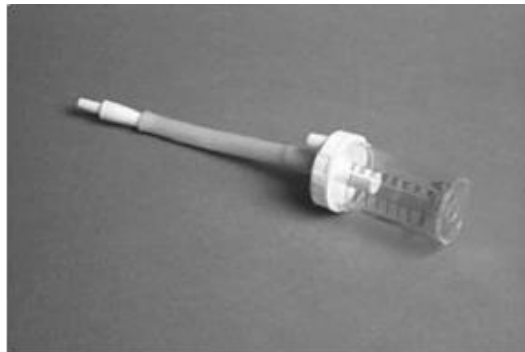
- Hastanın pürülan balgam çıkarmaya başlaması veya balgamın niteliğinde değişme olması
- Kan kültüründe mikroorganizma izole edilmesi
- Transtrakeal aspirat, bronşiyal fırçalama veya biyopsi ile elde edilen örnekten patojen izole edilmesi

5.3. Mikrobiyolojik Çalışma

Fırat Üniversitesi Hastanesi Dâhili Yoğun Bakım Ünitesinde MV'de sekresyon drenajı kapalı sistemle yapılmaktadır. Endotrakeal aspirat örneği için, hastalar respiratörden ayrılıp, steril haznesi bulunan özel kanülle derin trakeal aspirat örneği alınmaktadır.

ETA Örneğinin Alınması: 14 F steril aspirasyon sondasının distal kısmı endotrakeal tüp içerisinden girecek şekilde ilerletildi. Aspirasyon sondasının ucu 40 ml hacmindeki aspirat tüpüne (Luken's trap) sokuldu(Resim 1). Aspirat tüpünün diğer ucu aspirasyon cihazına bağlandı. Aspirat tüpü içinde 5-10ml ETA elde edildi(103).

Resim 1: Lüken Tüpü



Alınan klinik materyalin kültür işlemleri ve kültürde üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu Fırat Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapılmıştır.

Alınan solunum yolu aspirasyon sıvıları için; kanlı agar ve Eozin Metilen Blue (EMB) agar, gereği halinde anaerob besiyerleri kullanıldı. Kan kültürleri için hastalardan 8-10 ml kan, usulüne uygun olarak Bact/Alert FA hemokültür şişelerine alındı. Bir hafta süreyle BACT/ALERT 3 D BIOMERIEUS (Fransa) sisteminde inkübe edildi, pozitif olanlardan kanlı agar ve EMB agara pasaj yapılarak Phoenix Diagnostic System (Sparks, MD, USA) sisteminde identifikasyonu yapıldı.

Üreme sonrası mikroorganizmalar koloni morfolojileri ve Gram boyanma özelliklerine göre klasik yöntemlerle tanımlanmıştır. Gram-pozitif bakteriler için katalaz, koagülaz, PYR testleri, eskülin hidrolizi, % 6.5'lük NaCl'de üreme özellikleri incelenmiştir. Gram-negatif izolatların identifikasyonunda ise oksidaz testi ve biyokimyasal testler (TSI agar, Simmon's sitrat agar, Christensen üre agar, hareket besiyeri ve indol besiyerlerindeki reaksiyonlar) kullanılmıştır. Kalite kontrol suşları olarak Staphylococcus aureus ATCC 25923, Escherichia coli ATCC 25922, Enterococcus faecalis ATCC 29212, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 kullanılmıştır.

Üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını değerlendirmek için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda buyyon içinde McFarland 0.5 bulanıklığında bakteri süspansiyonu hazırlanarak Müller-Hinton agara sürüntü ekim yapılmıştır(104).

Bakterilere göre antibiyotik disklerinin (Bioanalyse, Türkiye) seçiminde CLSI tarafından önerilen tablolardan yararlanılmış ve Antimikrobiyal duyarlılıkları CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Metisilin direncini saptamada ise sefoksitin disk difüzyon testi kullanılmıştır(104).

5.4. İstatistiksel Değerlendirme

Üzerinde durulan özelliklerden; kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak ifade edilirken, sürekli değişkenler, ortalama ve standart sapma olarak ifade edilmiştir. Elde edilen sonuçlar bilgisayar ortamında paket programlar kullanılarak Ki-kare testine göre veri analizleri yapılmış ve $P < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edilmiştir. Hastalarda tespit edilen etkenler gruplandırılmış, bu etkenlerin antibiyotik dirençleri ise % ifadeler, grafik ve tablolarla görselleştirilmiştir.

6. BULGULAR

Fırat Üniversitesi Hastanesi Dahili Yoğun Bakım Ünitesinde Mekanik Ventilator kullanarak tedavi gören, pnömoni teşhisi konulmuş 50 hastanın endotrakeal aspirat veya bronş lavajı numunesi incelenmiştir.

Tablo 12. : Cinsiyet dağılımı

	Sayı (n)	%
Bayan	21	42
Erkek	29	58
Toplam	50	100

Yoğun Bakım ünitesinde örneklem alınan 50 hastanın 21'nin bayan 29 ise erkek olduğu saptanmıştır. Yaş dağılımına bakıldığında Mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan yenidoğan ve bebek hastaların toplamda 28, geri kalan 22 hastanında 17-85 yaş aralığında olduğu görülmektedir. Hastaların yaşlarının aritmetik ortalaması ise 23,22 olarak tespit edilmiştir.

6.1. İzole Edilen Mikroorganizmalar

Tablo 13: İzole edilen etkenler

	Sayı (n) = 50	Yüzde (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	21	42
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	26
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	20
<i>Enterobacter spp.</i>	1	2
<i>Streptococcus spp.</i>	1	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	2
<i>Serratia marcescens</i>	2	4
Toplam	50	100

50 hasta numunesi üzerinde yapılan incelemede, etken dağılımına bakıldığında 21 hastada *Acinetobacter baumannii*, 13 hastada *Klebsiella pneumoniae*, 10 hastada *Pseudomonas aeruginosa*, 2 hastada *Serratia marcescens* ve kalan diğer hastalarda ise *Enterobacter spp*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia* etkenlerinin tespit edildiği görülmektedir.

6.2. İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılıkları

Hastalardan birinde tespit edilen *Streptococcus spp.* izolatının antibiyotik duyarlılık testi sonuçları incelendiğinde, Cefotaxime, Cefepime, Penicillin G, Clindamycin ve Eritromycin' e direnç; Vancomycin, Ofloxacin, Levofloxacin, Linezolid'e ise duyarlılık gösterdiği tespit edilmiştir.

Bir başka hastada tespit edilen *Staphylococcus aureus* izolatının antibiyotik duyarlılık testleri incelendiğinde ise Cefoxitin, Penicillin G, Ciprofloxacin ve Azitromycin'e direnç; Vancomycin, Trimethoprim-Sulphamethoxazole, Methicillin, Focidik Acid ve Linezolid'e ise duyarlılık gösterdiği tespit edilmiştir.

Etkenler arasında yer alan *Stenotrophomonas maltophilia'nin* ise sadece Levofloxacin ve Trimethoprim-Sulphamethoxazole'ye duyarlılık gösterdiği belirlenmiştir.

Tablo 14: VİP Olgularından İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* İzolatlarının Antibiyotiklere duyarlılıkları

Antibiyotikler	<i>Acinetobacter baumannii</i> (n)= 21			
	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%
Gentamicin	1	5	20	95
Ceftazidime	0	0	21	100
Ampicilin-Sulbactam	1	5	20	95
Ciprofloxacın	1	5	20	95
İmipenem	0	0	21	100
Meropenem	0	0	21	100
Amikasin	2	10	19	90
Piperacillin-Tazobactam	0	0	21	100
Cefepime	0	0	21	100
Trimethoprim-Sulphamethoxazole	6	29	15	71
Colistin	19	90	2	10

Tespit edilen *Acinetobacter baumannii* izolatının antibiyotik duyarlılık testleri incelendiğinde Colistin haricinde tüm antibiyotiklere genel olarak direnç gösterdiği saptanmıştır.

Tablo 15 : VİP Olgularından İzole Edilen *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarının Antibiyotiklere duyarlılıkları

Antibiyotikler	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n)= 13			
	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%
Ampicilin	6	46	7	54
Cephalotin	10	77	3	23
Gentamicin	11	85	2	15
Amikasin	13	100	-	-
Ciprofloxacin	13	100	-	-
Amoxicillin-Clavulanate	12	92	1	8
Trimethoprim-Sulphamethoxazole	8	62	5	38
Ceforaxime	11	85	2	15
Ceftriaxone	11	85	2	15
Piperacillin-Tazobactam	10	77	3	23
Aztreonam	9	69	4	31
Cefepime	9	69	4	31
İmipenem	13	100	-	-
Meropenem	13	100	-	-
Cefoxitin	12	92	1	8
Levofloxacin	13	100	-	-

Tabloda, tespit edilen *Klebsiella pneumonia* izolatına yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinde Amikasin, Ciprofloxacın, İmipenem ve Meropenem'e %100; Cefoxitin ve Amoxicillin-Clavulanate %92; Gentamicin, Ceforaxime ve Ceftriaxone'e %85; Aztreonam ve Cefepime'ye %69; Cephalotin ve Piperacillin-Tazobactam'a %77 kalan diğer antibiyotiklere ise %70 in altında duyarlı olduğu tespit edilmiştir.

Tablo16: VİP Olgularından İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarının Antibiyotiklere duyarlılıkları

Antibiyotikler	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n)= 10			
	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%
Ceftazidime	6	60	4	40
Gentamicin	2	20	8	80
Amikasin	8	80	2	20
Ciprofloxacın	6	60	4	40
Aztreonam	3	30	7	70
Cefepime	2	20	8	80
İmipenem	2	20	8	80
Meropenem	3	30	7	70
Piperacillin-Tazobactam	1	10	9	90
Levofloxacın	3	30	7	70
Colistin	10	100	-	-

Pseudomonas aeruginosa'nın antibiyotik duyarlılık profilinde Colistin'e %100 duyarlılık, Amikasin'e %80, Ceftazidime ve Ciprofloxacın'e %60 diğer antibiyotiklere ise %30 ve altında duyarlılık gösterdiği belirlenmiştir.

Tablo 17: VIP Olgularından İzole Edilen *Serratia marcescens* ve *Enterobacter spp* İzolatlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Antibiyotikler	<i>Serratia marcescens</i> (n)=2		<i>Enterobacter spp</i> (n)=1	
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
Ampicilin	x	x	-	x
Cephalotin	2x	-	x	-
Gentamicin	2x	-	x	-
Amikasin	2x	-	x	-
Ciprofloxacin	2x	-	x	-
Amoxicillin- Clavulanate	2x	-	x	-
Trimethoprim- Sulphamethoxazole	2x	-	x	-
Ceforaxime	2x	-	x	-
Ceftriaxone	2x	-	x	-
Piperacillin- Tazobactam	2x	-	x	-
Aztreonam	2x	-	x	-
Cefepime	2x	-	x	-
İmipenem	2x	-	x	-
Meropenem	2x	-	x	-
Cefoxitin	2x	-	x	-
Levofloxacin	2x	-	x	-

VIP olgularından izole edilen *Serratia marcescens* ve *Enterobacter spp* etkenlerinin antibiyotik duyarlılık testleri incelendiğinde her iki bakterininde tabloda yer alan antibiyotiklere Ampicilin haricinde aynı duyarlılıkta cevap verdikleri görülmektedir.

7. TARTIŞMA

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), fizyolojik olarak stabil olmayan hastaların yaşam fonksiyonlarının düzeltilmesine olanak tanıyan tedavi birimleridir. YBÜ'nde yatan hastalarda diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği gibi yandaş hastalıkların varlığı, mekanik ventilatör, santral venöz kateter, nazogastrik sonda ve idrar sondası gibi invaziv işlemlerin uygulanması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması YBÜ'nde dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonuna ve enfeksiyonuna neden olmaktadır(105,106). YBÜ'ne yatan hastalar, tüm hastaneye yatan hastaların küçük bir kısmını oluşturmasına rağmen, YBÜ'leri HE'nin en fazla görüldüğü birimlerdir(107,108). Ayrıca YBÜ'nde yatış süresinin uzunluğunu da HE gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir.(109,110) YBÜ'nde görülen HE'nin yarıdan fazlasının ölümle sonuçlandığı göz önüne alındığında, bu enfeksiyonların önemi daha da iyi anlaşılmaktadır(111).

Hastane enfeksiyonu patojenlerinin sıklığı hastaneler arasında ve aynı hastane içinde değişik ünitelerde farklılık göstermektedir (112-114). Sıklıkla izole edilen patojenler; *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas* ve *Klebsiella* türleri olarak bildirilmektedir (115-118).

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Hastanesinde 2002 yılında toplam 1811 hasta incelenmiş ve 96 (%5.3) hastane enfeksiyonu saptanmıştır. Nozokomiyal enfeksiyon oranı en yüksek (%24.7) yoğun bakım ünitesinde bulunmuştur(119). HE'nin birimlere göre dağılımında yoğun bakım ünitesinde bakteriyemi ilk sırada iken diğer birimlerde ilk sırayı üriner sistem enfeksiyonları

almıştır. En sık *Enterobacteriaceae* grubu bakteriler izole edilmiştir. Bu gruptan da en fazla *E.coli* (%22.9) ve *Klebsiella* türleri (%15.6) saptanmıştır. Gram-pozitif bakterilerde koagülaz *negatif stafilokoklar* (%16.4) ilk sırada olup, bunu *S. aureus* (%11.5) ve *Enterococcus* türleri (%5.2) izlemiştir. Ayrıca maya mantarları %12.5 oranında izole edilmiştir.

Wilke ve Ark.'nın Ankara ÜTF'nde yaptığı bir çalışmada hastane enfeksiyonunun yıllara göre önemli bir değişiklik göstermediği ve %4 dolayında olduğu, buna karşılık yoğun bakım ünitesinin 7 yıl boyunca hastane enfeksiyonunun en sık görüldüğü yer olduğu (%30 - %64.6) rapor edilmiştir(117).

Ülkemizden çok merkezli bir çalışmada yoğun bakımda yatan hastaların %49'unda yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ilişkili HE saptanmıştır. Bunların %28'ini pnömoniler, %23'ünü laboratuvar sonuçları ile kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonları, %16'sını ise üriner sistem enfeksiyonları oluşturmaktadır(112). Pnömoniler, HE'lerin yaklaşık %15'ini, yoğun bakım enfeksiyonlarının %24-27'si ile en sık nedenini oluşturmaktadır(113). Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) oranları ise %10-25 arasında değişmektedir(114).

Çelik ve Ark.'larının hastanemizde yaptıkları 2006 Yılı Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Sonuçlarında 31.955 hastanın 1818'inde (%5.7) 1909 atak gelişmiş olup HE hızı %5.97, HE'nin en sık görüldüğü klinikler Anestezi ve Reanimasyon YBÜ, Kalp-Damar Cerrahisi YBÜ, Nöroloji ve Üroloji klinikleri olmuştur. En sık izole edilen etkenler ise *E. coli*, *Pseudomonas spp.*, *Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS)*, *Klebsiella spp.*, *S. aureus* ve *Candida spp.* olmuştur(120).

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde sık karşılaşılan, nozokomiyal enfeksiyonlar içinde önemli morbidite ve mortalite nedeni olan, 48 saatten uzun süreli entübe edilmiş hastalarda gelişen akciğer parankim dokusu enfeksiyonlarıdır(121,122).

YBÜ'lerde izlenen hastalarda, savunma mekanizmalarının bozulması, stres ülseri profilaksisi uygulanması, Gram-negatif bakterilerin orofarengeal ve gastrik kolonizasyon oranının artması, orofarengeal-gastrik aspirasyon, mekanik ventilatör uygulanması, endotrakeal tüp ve nazogastrik sonda gibi girişimlerin sık uygulanması nozokomiyal pnömoni için bilinen en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır(1,3). Respiratuar yetmezlik nedeni ile ventilatör desteği alan hastaların %9-21'inde VİP geliştiği bildirilmektedir(4). Hastalarda VİP geliştiğinde mortalite %15-50 arasında değişmektedir(123-116).

VİP etyolojisinde yer alan mikroorganizmalar; hastaneye, hastanın yattığı yoğun bakımın mikrobiyal florasına, hastaların özelliklerine hastanın kendi florasından, diğer hastalardan, ziyaretçilerden ve hastane çalışanlarından orjin alabilir(125). Pnömoniye neden olan ajanların dağılımı farklı hastaneler, farklı hastane popülasyonu ve uygulanan tanısal yöntemler nedenleri ile farklıdır. Bu nedenle her hastanenin kendi mikrobiyal florasını ve direnç profilini belirlemesi ve ampirik tedavide buna göre karar vermesi gerekir (124).

Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Hastanesi Dahili Yoğun Bakım ünitesinde mekanik ventilatör kullanan ve pnömoni teşhisi konulmuş hastalarda hastalığa neden olan etkenler ve antimikrobiyal duyarlılıkları tartışılmıştır.

Yoğun bakım ünitelerinde VİP tanısı genellikle klinik, radyolojik, mikrobiyolojik kriterlere göre konur(1). Mikrobiyolojik olarak en büyük sorun alt

solunum yollarının, üst solunum yolları florası ile kontamine olmasıdır(126). Günümüzde VİP tanısının konmasında standart bir yöntem yoktur. Tanıda yardımcı olan 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 kültürü invaziv yöntemlere benzer şekilde VİP tanısında etkin olduğu gösterilmiştir(127-133). Tanı amacıyla kullanılan bir başka yöntemde mini-BAL (non-bronkoskopik korunmuş bronkoalveolar lavaj, NBK-BAL, PTC) örneğinin incelenmesidir(134). Bu yöntemin en önemli avantajı olası üst hava yolları florası ile kontaminasyonun minimal düzeye indirilmesidir(135-140). Bronkoalveolar lavaj yöntemiyle alınan örnekte 100 milyon alveolden örnek alınabilmekte beraber kontaminasyon riskide mevcuttur(141). Yapılan bazı çalışmalarda bronkoskopik korumalı fırça yöntemi (BKF, PBS) kullanılmış, VİP tanısında BKF etken mikroorganizmayı tanımada oldukça sensitif ve spesifik bir yöntem olduğu; Sensitivite %70-90, spesifite %95-100 bulunmuştur(127,142,143).

Salata ve meslektaşlarının yaptığı çalışmada VİP tanısı konmayan hastaların bir kısmında da 10^5 cfu/ml ve daha fazla üreme saptanmış ve ETA kantitatif kültürünün spesifitesi %29-59 olarak bulunmuştur(131).

Marquette ve meslektaşlarının yaptığı çalışmada akciğer dokusunun histolojik incelenmesi altın standart olarak kabul edilmiş ve ETA, PSB, BAL kantitatif kültürü kıyaslanmıştır(141). Bu yöntemler arasında benzer spesifite ve sensitivite tespit edilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ETA kantitatif

kültürünün invaziv teknikler kadar kullanılabilir bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır(128,144,145).

Tablo 18 : Üreme sonuçları

	ETA %	Mini-BAL %
<i>P.aeruginosa</i>	37.2	32.5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6.9	9.3
<i>Pseudomonas spp.</i>	4.6	4.6
<i>Enterobactriaecea sp.</i>	18.5	23.1
<i>MRSA, MRSE, MSSE</i>	6.9	6.9
<i>Diğerleri*</i>	11.6	0
<i>Üreme olmayan</i>	23.2	23.2

**Corynebacterium spp.*, *Moraxella spp.*, *Enterococcus spp.*

Yahyaoglu ve Ark. yaptığı çalışmada Tablo 18’de görüldüğü üzere farklı örnek alma yöntemleriyle farklı sonuçlar alınabileceği kullanılan yöntemlerin elde edilecek sonuçları da etkileyebileceğini vurgulamaktadır(146).

Yaptığımız çalışmada benzer spesifite ve sensitivite özelliği gösteren Endotrakial aspirat ve Bronkoalvoler lavaj yöntemleri kullanılmış olsa da diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında bakteriyolojik sonuçlara etkisi göz ardı edilmemelidir.

Bilici ve Ark. 2008 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesinde Çalışmaya alınan 304 hastanın 66’sında VIP gelişmiştir. Yaşları 10 ile 94 arasında değişen hasta grubunun yaş ortalaması 52.18 ± 18.68 tespit edilmiştir. VIP gelişen hastaların 18 (%27.2)’i kadın, 48 (%72.7)’i erkek olarak belirlenmiştir(147).

Tüfek ve Ark. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi reanimasyon ünitesinde 2003 yılında yaptıkları çalışmada takip edilen 1204 hastanın 222’de 324 hastane enfeksiyonu atağı saptanmıştır. HE tanısı konulan 112’si kadın, 110’u erkek 222 hastanın yaş ortalaması $45,6 \pm 26,9$ olarak tespit edilmiştir.

Yılmaz ve Ark. 2000 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada VİP gelişen hastaların yaş ortalaması 46.9 ± 19.9 , VİP gelişmeyen hastaların yaş ortalaması ise 42.3 ± 22.9 olarak bulunmuştur. VİP’in ortalama yatışın 22.5 ± 15.6 (2-57) gününde geliştiği tespit edilmiştir. Ortalama mekanik ventilasyon süresi 27.5 ± 15.2 Hasta yaşıyla VİP gelişimi arasında istatistiksel olarak bir anlam yokken ($p > 0.05$), ortalama mekanik ventilasyon süresi VİP gelişen hastalarda daha uzun olarak tespit edilmiştir. Sıklık sırası ile izole edilen etkenler ise *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* ve *MRSA* saptanmış, Gram-negatif etkenlerin antibiyotiklere duyarlılıkları değerlendirildiğinde ise; İmipenem %72, Tikarsilin-Klavulanik Asit %50, Piperasilin-Tazobaktam %48, Sefoperazon %36.8, Sefoperazon-Sulbaktam %55.8, Siprofloksasin %47, Tobramisin %43.5, Amikasin %41, Gentamisin %29.7 oranlarında duyarlı saptanmıştır(148).

Yaptığımız çalışmada 21’i bayan 29’u erkek olmak üzere mekanik ventilasyon ihtiyacı duyan ve VİP gelişen toplam 50 hasta üzerinde yapılan çalışmada hasta yaş ortalaması 23,22 olarak belirlenmiş, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* en sık izole ettiğimiz etkenler olmuştur. Tespit edilen *Acinetobacter baumannii* izolatının antibiyotik duyarlılık testleri incelendiğinde Colistin haricinde tüm antibiyotiklere genel olarak direnç gösterdiği saptanmıştır.

Bilici ve Ark., Tüfek ve Ark. ve Yılmaz ve Ark.'larının yaptıkları çalışmalarda VİP gelişen hastalarda yaş ortalamasının geniş bir aralığa yayıldığı ve her yaş grubunda VİP atağı gelişebileceği spesifik olarak belirli bir yaş grubu üzerinde yoğunlaşmadığı tespit edilmiştir. VİP' in erkek ve kadınlarda dağılımı incelendiğinde ise kadınlara oranla erkeklerde daha fazla olduğu görülmektedir. Bunun nedeni ise hastanelerdeki flora farklılıkları, hastanede kalış süreleri ve altta yatan hastalıklar gösterilebilir.

Mekanik ventilasyonun 48 saatten daha fazla olması VİP gelişmesi için en önemli risk faktörüdür. Bununla beraber VİP ilk 48 saat içinde de olabilir. Langer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(84) MV'un ilk dört günü 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(140,141). Ventilatörle ilişkili pnömونيye neden olan mikroorganizmalar genellikle orofarenks ve üst solunum yollarında kolonize olabilen patojenlerdir. Erken dönemde sıklıkla *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) gibi etkenler sorumlu olurken, geç dönemde çoğul direnç gösteren Gram-negatif enterik basiller, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu görülmektedir(149-152).

Biz çalışmamızı erken ve geç VİP diye ayırmaktansa süreci bütünüyle ele almayı tercih ettik sonuçları ve antimikrobiyal profillerinin incelenmesinde bu ayırmadan doğabilecek farklılıkların olabileceğini göz önünde bulundurarak karşılaştırmalarımızı buna göre değerlendirdik.

Ertürk ve Ark. yoğun bakım ünitelerinde yaptıkları çalışmada bakteri tanımlamada klasik yöntemleri, antimikrobiyal duyarlılıkları belirlemede ise CLSI kriterlerine göre değerlendirmişlerdir. Çalışma sonrasında elde ettikleri sonuçlar da 487 (%55)'sinde üreme olmamış, 83 (%9)'ünde normal flora elemanları üremiş, 25 (%3)'i kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Toplam 121 hastadan elde edilen 297 (%33) klinik örneğin ise etken olabilecek mikroorganizmalar izole edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların 152'si (%51) Gram-negatif, 102'si (%34) Gram-pozitif bakteri ve 43'ü (%14) maya olmuştur. Mayalara germ tüp yapılmış ve 28'i *Candida albicans*, 15'i *Candida spp.* olarak identifiye edilmiştir. En sık izole edilen Gram-negatif basil 58 (%38) izolatla *Pseudomonas spp.* iken bunu sırasıyla 29 (%19) *E.coli*, 25 (%16) *Acinetobacter spp.*, 22 (%14) *Klebsiella spp.* ve 18 (%12) diğer Gram-negatif basiller (8 *Citrobacter spp.*, 7 *Enterobacter spp.*, 2 *Proteus spp.* ve 1 *Serratia spp.*) izlemiştir. 29 *E. coli* suşunun 10'u, 22 *Klebsiella spp.*'nin 4'ü genişlemiş spektrumlu *beta-laktamaz (GSBL)* pozitif bulunmuştur. *E. coli*, *Klebsiella spp.* ve diğer *Enterobacteriaceae*'lerde en etkili antibiyotikler Amikasin ve İmipenem olarak belirlenmiştir.(153)

Düzce üniversitesinde Uluğ ve Ark. yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada mikroorganizmaların tanımlamalarında klasik yöntemlerin yanında Sceptor otomatize sistemi, antimikrobiyal duyarlılık testlerinde ise NCCLS uygun olarak disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Çalışmada tespit edilen mikroorganizmalar tablo 19'da gösterilmektedir.

Tablo 19: Uluğ ve Ark. İzole ettikleri mikroorganizmaların dağılımı

Etkenler	n (%)
Gram negatif bakteriler	
<i>P. aeruginosa</i>	23 (27,3)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11 (13,1)
<i>E. coli</i>	9 (10,7)
<i>Enterobacter spp.</i>	6(7,1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (5,9)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (5,9)
<i>Serratia spp.</i>	4(4,7)
Toplam	63 (75)
Gram pozitif bakteriler	
MRSA	12 (14,3)
MRCNS	4 (4,7)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (2,4)
Toplam	18 (21,4)
Mantar	
<i>Candida albicans</i>	3 (3,6)
Toplam	84

(MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*,
MRCNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok)

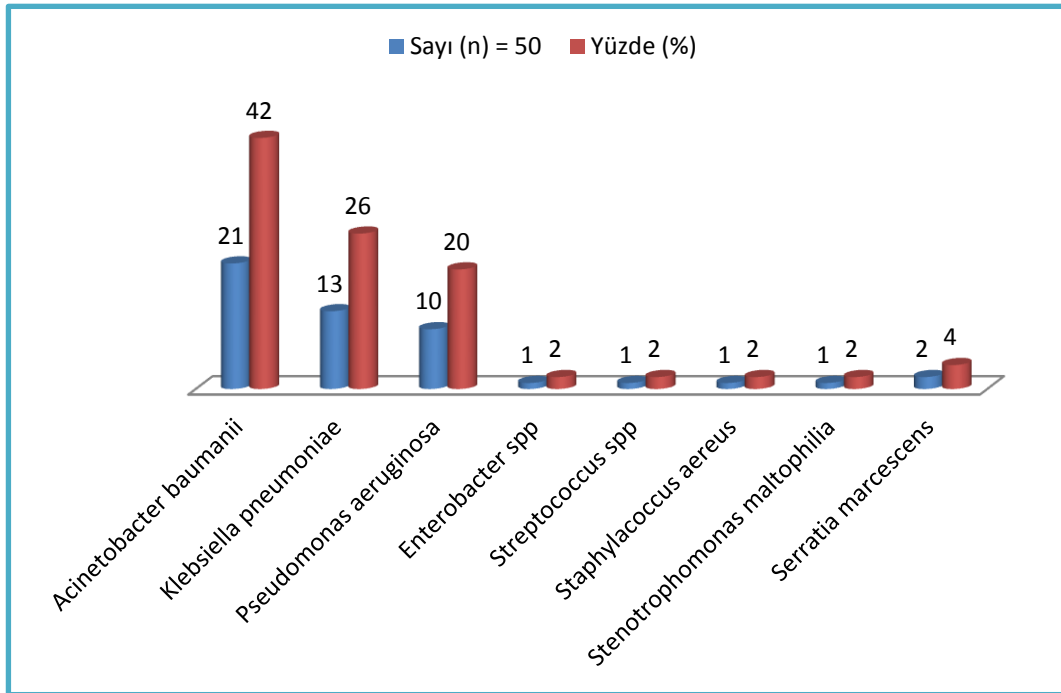
Gram-negatif bakterilerden en sık *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, ve *Escherichia coli*; Gram-pozitif bakterilerden ise metisiline rezistan *Staphylococcus aureus* (MRSA) izole edilmiştir. İzole edilen *stafilokok* suşlarının tamamı metisiline dirençli iken, Vankomisin ve Teikoplanin direncine rastlanmamıştır *Enterokok* suşlarında da Vankomisin direnci gözlenmiştir. *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* suşlarının en fazla İmipenem, Amikasin ve Siprofloksasine duyarlı oldukları görülmüştür(154).

Dicle üniversitesinde mikroorganizmanın identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi ABD'deki Klinik ve Laboratuar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute) önerileri doğrultusunda otomatize Phoenix kültür sistemi kullanılarak yapılan çalışmada, Gram-negatif bakteriler içerisinde de en sık izole edilen bakteriler *A. baumannii*, *P. aeruginosa*,

Enterobacter spp. ve *Klebsiella spp.* Gram-pozitif bakteriler içerisinde ise en sık *S. aureus* izole edilmiştir. Gram-negatif mikroorganizmalara karşı en etkili antibiyotikler Kolistin, Amikasin, İmipenem, Meropenem, Sefoperazon-Sülbaktam iken Gram-pozitiflerde ise Linezolid, Vankomisin ve Daptomisin saptanmıştır(155).

Yaptığımız çalışmada ise grafik 1’de yer aldığı üzere izole edilen ilk üç bakterinin sırasıyla *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* olduğu görülmektedir.

Grafik 1: Çalışmamızda izole edilen mikroorganizmalar



Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak en çok izole edilen Gram-negatif bakteriler incelenmiş diğer Gram-pozitif bakteriler ve mantarlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Klasik yöntemlerin dışında Phoenix kültür sistemini kullanarak yaptığımız bakteri izolasyonu, Ertürk ve Ark. Klasik yöntem kullanarak izole ettikleri ilk üç

sırada yer alan (%38) *Pseudomonas spp.*, 29 (%19) *E. coli* (%16) *Acinetobacter spp.* ile uyum sağlamadığı, Düzce üniversitesinde yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada mikroorganizmaların tanımlamalarında klasik yöntemlerin yanında Sceptor otomatize sisteminde kullanan Uluğ ve Ark. yaptıkları çalışmada *P. aeruginosa* 23 (%27,3), *Acinetobacter baumannii* 11 (%13,1) ve *E. coli* 9 (%10,7) ilk üç sıralamasında izolatların çalışmamızla farklılık gösterdiği, Dicle üniversitesinde Phoenix kültür sistemi kullanılarak yapılan çalışmada ise en sık izole edilen bakteriler *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.* tespit edilmiş ilk sırada yer alan *A. baumannii* ile uyumlu olduğu diğer tespit edilen bakterilerin sıralamasının ise uyumsuz olduğu saptanmıştır.

Elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında, ajanların dağılımındaki farklılıkların hastaneler, farklı hastane popülasyonu ve uygulanan tanısal yöntemlerin göz ardı edilmemesi gerektiği hususuna vurgu yapılmıştır.

Ülkemizde yapılan birçok çalışmada aşağıdaki tabloda yer alan oranlar saptanmıştır(156-158).

Tablo 20: Öktem, Arman, Zer ve ark. yaptıkları çalışmalarda izole ettikleri bakterilerin oranları

Etken Mikroorganizmalar	%
<i>Acinetobacter spp</i>	10-66
<i>S. aureus</i>	11-54
<i>P.aureginosa</i>	4-32
<i>Klebsiella spp</i>	7-21
<i>E. coli</i>	2.5-12.8

Çalışmamızda ise en çok izole edilen mikroorganizmalar sırayla %42 *Acinetobacter baumannii*, %26 *Klebsiella pneumoniae*, %20 *Pseudomonas aeruginosa* olup, diğer yapılan çalışmalardan farklı olarak %12'lik kısımda *Serratia marcescens*, *Enterobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus spp.* olarak tespit edilmiştir. *Acinetobacter baumannii*'nin yapılan birçok çalışmada öneminin giderek arttığı rapor edilmektedir. (159,160).

Acinetobacter spp.'nin epidemiyolojisini araştıran bir çalışmada 41 *Acinetobacter* kökeninin 26 (%63.5)'sında İmipenem direnci saptanmıştır(161). Bizim yaptığımız çalışmada ise İmipenem direnci %100 olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar ve elde ettiğimiz sonuç karşılaştırıldığında İmipenem direncinin arttığı görülmektedir. Bu direnç artışının nedeni olarak entübe hastaların artması, glikopeptid, İmipenem, Aminoglikozit ve Kinolon kullanımının artması, Ko-trimoksazol, Tetrasiklin gibi antibiyotiklerin çok az kullanılıyor olmasından kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır.

Acinetobacter baumannii etkeni üzerinde yaptığımız antimikrobiyal testte Ceftazidime, İmipenem, Meropenem, Piperacillin- Tazobactam ve Cefepime'ye %100, Gentamicin, Ampicilin-Sulbactam ve Ciprofloxacin'e %95, Amikasin'e %90, Trimethoprim-Sulphamethoxazole'ye %70 oranında direnç gösterdiği, Colistin'e ise %90 oranında duyarlı olduğu saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmada *Acinetobacter baumannii* etkeninin hastanemiz yoğun bakımında tedavisi güç bir ajan olduğunu ve mikroorganizma ile mücadelede yeni arayışlar içerisine girilme ihtiyacının artacağını vurgulamaktadır.

Çalışmamızda 2. sırada en çok tespit ettiğimiz *Klebsiella pneumoniae* (%26) Ülkemiz genelinde yapılan birçok çalışmada 3. veya 4. sıralarda yer almaktadır(156-158). *Klebsiella pneumoniae*'nin hastanemizde 2. sırada en çok tespit edilen etken olması hastanede uzun süre kalma, geçirilmiş operasyon öyküsü, damar içi ve üriner kateter uygulanması ve antibiyotik kullanımıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Klebsiella'larda yapılan antibiyotik çalışmalarında ilaç etkinliklerinde farklılık görülmektedir. Rennie ve Ark.'ları Amikasin ve Karbapenemlerin, *Klebsiella spp.*'ye etkisinin mükemmel olduğunu, Hoban ve Ark., Köksal ve Samastı, Cesur ve Ark., Karbapenemlerin *Klebsiella spp.* için %100'e varan etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir (162,163,164). Tünger ve ark. en etkin antibiyotiği Siprofloksasin (%93) olarak saptamışlardır(165). Fındık ve Ark. *K. pneumoniae*'ya en etkin antibiyotiği Meropenem (%100) olarak saptamışlar ve Sefepim, Siprofloksasin, Gentamisin, Amikasin, Seftazidimin etkinliklerini sıra ile; %91, %79, %68, %65, %26 olarak bildirmişlerdir(166).

Yaptığımız çalışmada ise *Klebsiella* suşlarına karşı en etkin antibiyotikler olarak Meropenem, İmipenem, Amikasin, Levofloxacin ve Ciprofloxacin saptanmıştır. Gentamisin direnci %15, Trimethoprim- Sulphamethoxazole direnci ise %38 olarak saptanmıştır. Amikasin etkinliğinin devam etmesi, Gentamisine karşı direnç oranının düşük düzeyde seyretmesi literatürle uyumlu bulunmuştur. Sonuçta; *Klebsiella* suşlarında; Amikasin ve Ciprofloxacin 'e karşı duyarlılığın devam ettiği tesbit edilmiştir. *Klebsiella* suşlarının antibiyotik duyarlılık testleriyle tedavide uygun antibiyotik seçimini kolaylaştıracağı, ayrıca kullanılan

ilaçlara karşı direnç gelişiminin önlenmesinde yararlı olabileceği kanısına varılmıştır.

VİP olgularında %20 oranında 3. sıklıkta tespit ettiğimiz *Pseudomonas aeruginosa* yapılan birçok çalışmada çalışmamızın aksine tespit edilen etkenler arasında ikinci sırada yer almaktadır(167).

VİP'de *P. aeruginosa* için risk faktörleri; KOAH, uzamış MV süresi ve önceden antibiyotik kullanımındır(168). Ülkemizde yapılan bir araştırmada Balaban ve ark.'ları VİP'li hastaların kantitatif trakeal aspirat kültürlerinde *P.aeruginosa*'yı %30.7 oranında ve ikinci sıklıkta VİP etkeni olarak saptamışlardır(169).

Yaptığımız çalışmada *P. aeruginosa*'ya en etkili antibiyotikler sırası ile Colistin %100, Amikasin %80, Ceftazidime ve Ciprofloxacın %60, Aztreonam, Meropenem ve Levofloxacın'e %30, Gentamicin, Cefepime ve imipenem'e %20 oranında tesbit edilmiştir. Piperacillin-Tazobactam'a ise %90 oranında direnç saptanmıştır.

Pseudomonas enfeksiyonlarında antimikrobiallere direncin çabuk gelişmesi ve yüksek oranda bulunması önemli bir sorundur. Çoklu direnç gösteren kökenlerin sayısı uygun olmayan antimikrobiyal ilaçların kullanımı nedeniyle giderek artmaktadır ve oluşan enfeksiyonların tedavisi ciddi problemler oluşturmaktadır. Klinikte en fazla karşılaşılan direnç, diğer Gram-negatif bakterilerde olduğu gibi, *P. aeruginosa*'da da *beta-laktamaz* enzimlerinin yol açtığı dirençtir (170). Avcı ve Ark.'nın yapmış oldukları çalışmada; YBÜ'nde 2000-2002 ve 2003-2005 dönemlerinde *P. aeruginosa* suşlarında direnç oranları incelenmiş ve sıra ile yıllara göre antibiyotik duyarlılıkları; Ciprofloksasin %85 ve

%59, Piperasilin-Tazobaktam %73 ve %69, Piperasilin %61 ve %58, İmipenem %46 ve %50 olarak bulunmuştur(171). Uzel ve ark.'nın araştırmasında *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları incelenmiş ve en yüksek duyarlılık Amikasin (%89)'e karşı gelişmiştir.

Yaptığımız çalışmayla Amikasin'e olan duyarlılığın (%80) Uzel ve Ark.'nın çalışmalarını desteklediği görülmektedir. Çalışmamızda farklı olarak Colistin'e duyarlılığın %100 olduğu ve en yüksek seviyede duyarlılık gösterdiği tespit edilmiştir.

Tespit ettiğimiz etkenler arasında bulunan *Enterobacter spp.* ve *Serratia marcescens*'in antimikrobiyal duyarlılıkları incelendiğinde Ampiciline direnç, diğer antimikrobiklere ise yüksek derece duyarlılık gösterdikleri saptanmıştır. *Serratialar*, *Enterobacteriaceae* ailesinde *Klebsielleae* kabilesi üyesi, oportunistik Gram-negatif bakterilerdir.

Çalışmamızda VİP olgularından az sayıda izole ettiğimiz *S. aureus* başta burun olmak üzere pek çok vücut bölgesinde kolonize olabilen bu mikroorganizma birçok çalışmada VİP'in önemli etiyolojik nedenlerinden biri olarak saptanmıştır.

S. aureus, Türkiye ve Dünya verilerinde VİP etkeni olarak 2. ve 3. sıklıkta bildirilmektedir(172-174). Yaptığımız çalışmada 5. Sırada tespit ettiğimiz *Staphylococcus aureus*'un Cefoxitin, Penicillin G, Ciprofloxacın ve Azitromycin'e direnç; Vancomycin, Trimethoprim-Sulphamethoxazole, Methicillin, Focidik Acid ve Linezolid'e ise duyarlılık gösterdiği tespit edilmiştir. Enfeksiyon kontrol çalışmalarının artırılmasıyla *S. aureus*'a bağlı VİP'lerin tüm VİP'lerle birlikte azaltılabilmesi mümkün olabileceği düşünülmektedir.

Antibiyotiklere direncin ortaya çıkmasında en önemli etken hastanelerdeki bilinçsiz yoğun antibiyotik kullanımudur. Bu nedenle hastanelerde ve özellikle hastane enfeksiyonlarının sık görüldüğü yoğun bakım ünitelerinde kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde o hastanede sık izole edilen hastane enfeksiyonu etkeni bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi önemlidir.

8. KAYNAKLAR

1. Uzun Ö. The definitions of nosocomial infections. *Turk J Hosp Infect* 1997;1(1):8-20.
2. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, *Am J Infect Control* 1988;16(3):128-40.
3. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, Schaffino-Cano S, Galvez-Vargas R. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994;22(1):55-60.
4. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest* 1999;115(3):34-41.
5. Öztürk V. Nosocomial infections. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(22):33-8.
6. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(2):479-96.
7. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. *Intensive Care Med.* 1994;20(3):1-4.
8. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995;274(8):639-44.
9. Legras A, Malvy D, Quinioux AI et al. Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units. *Intensive Care Med* 1998;24(10):1040-6.
10. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28(2):108-21.
11. Hughes JM: Nosocomial Infection Surveillance in the United States: Historical perspective. *Infection Control* 1978; 8: 450- 453.

12. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP: The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 182- 205.
13. Horan, T.C., White J.W., Jarvis W.R. ve ark., Nosocomial infection surveillance, 1984, *MMWR*, 35:17-29SS, 1986.
14. Tablan, O.C., Anderson L.J., Arden N.H. ve ark., Guideline for prevention of nosocomial pneumonia, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 15:587-627, 1994.
15. Rello J., Ausina V., Castella J., Net A., Prats G., Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy, *Chest*, 102:525-9, 1992.
16. Balaban E., Aksaray S., Erdoğan H. ve ark., Yoğun bakım ünitelerinde saptanan bakteriyel nozokomiyal pnömoni etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi*, 15:467-72, 2001.
17. Schurink CAM, Visscher S, Lucas PJF, Leeuwen HJV, Buskens E, Hoff RG, Hoepelman AIM, Bonten MJM, Lucas PJF, Bonten MJM, Hoff RG. A Bayesian decision-support system for diagnosing ventilator-associated-pneumonia. *Intensive Care Med* 2000; 33:1379-1386.
18. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867-903.
19. Edmond BM WP. Organization for infection control. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 2005(12):3323-6.
20. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(4):281-5.
21. Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV: Patient selection for clinical investigation of ventilator associated pneumonia: Criteria for evaluation techniques. *Chest* 1992; 102: 553- 556.
22. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, et al: The occurrence of VAP in a community hospital: Risk factors and clinical outcome. *Chest* 2001; 120: 555- 561.
23. Şahinoğlu AH: Mekanik ventilasyon. Yoğun bakım sorunları ve tedavileri, Ankara, Türkiye klinikleri tıp kitabevi 1992: 300- 312.

24. Kutlay O, Kahveci SF; Mekanik Ventilasyon ve KOAH Bursa 1999 Cilt 2 S: 1158-71.
25. Spenser RC: Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive Care Med* 1994; 20: 2- 6.
26. Bonten MJM, Bergmans DC JJ, Mayhall CG: Nosocomial pneumonia. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 2nd ed Philadelphia: Lippincott Williams Willkins 1999; 211- 238.
27. Grossman RF and Fein A: Evidence- based assesment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia: Executive summary. *Chest* 2000; 117: 177- 181.
28. Craven DE, Steger KA: Hospital-acquired pneumonia: Perspectives for the healtcare epidemiologist. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 783- 795.
29. Pittet D: Infection control and quality of healt care in the new millenium. *Am J Infect Control* 2005; 33: 258- 267.
30. 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.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): A Report from the NNIS System: National Nosocomiyal Infections Surveillance (NNIS), 2004.
32. 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.
33. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C: Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 440- 443.
34. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH: A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117: 1434- 1442.

35. İnan D, Saba R, Keskin S, Öngüt G, Ögünç D, Günseren F, Mamikoğlu L: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Hastane İnfeksiyonları Sürveyansı: Araç kullanım ve Araç ilişkili enfeksiyon oranları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2004; 8: 50-56.
36. Craven DE: Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117: 186- 187.
37. Mc Eachern R, Campbel GD Jr: Hospital-acquired pneumonia: Epidemiology, etiology, and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 761-779.
38. Morehead RS, Pinto SJ: Ventilator- associated pneumonia. *Arch Intern Med* 2000; 160:1926-1936
39. El- Ebiary M, Torres A, Fabregas N: Significance of the isolation *Candida* spp. from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 583- 590.
40. Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J: The role of *Candida* spp. isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998; 114: 146- 149.
41. Adem E, Özkan M, Dizer U: Ventilatöre bağlı pnömonilerden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç paternleri. *Flora* 2000; 5: 189- 194.
42. Akalın H, Özakın C, Kahveci F: Hastane kökenli pnömoniler. *Flora* 1999; 4: 253 257.
43. Aybar M, Topeli A: Dahili yoğun bakım ünitesinde ventilatörle ilişkili pnömoni epidemiyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001; 1: 41- 46.
44. Mamikoğlu L, Günseren F, Özçelik FT: Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde hastane enfeksiyonları: 1994- 1995. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998; 2: 42- 45.
45. Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arıkan ÖA, Özgültekin A, Yalçın AN, Koksall I, Usluer G, Sardan YC, Ulusoy S: 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: 251- 257.

46. 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.
47. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM: Diagnosis of ventilator- associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1121- 1129.
48. Lode HM, Schaberg T, Raffenberg M, Mauch H: Nosocomial pneumonia in the critical care unit. *Crit Care Clin* 1998; 14: 119- 133.
49. Mayhall CG: Nosocomial pneumonia- Diagnosis and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 427- 457.
50. Fleming CA, Balaguera HU, Craven DE: Risk factors for nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am* 2001; 85: 1545- 1563.
51. Ahmed QAA, Niederman MS: Respiratory infection in critically ill patients: Ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 71- 85.
52. Inglis TJ, Millar MR, Jones JG, Robinson DA: Tracheal tube film as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2014- 2018.
53. Lynch JP: Hospital acquired pneumonia: Risk factors, microbiology and treatment. *Chest* 2001; 119 (Suppl 2): 373- 384.
54. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, Gibert C.: Nosocomial Pneumonia in Patients Receiving Continuous Mechanical Ventilation , *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 877- 884.
55. Gaynes R, Bizek B, Hanley JM, Kirsh M: Risk Factors for Nosocomial Pneumonia After Coronary Artery Bypass Graft Operations, *An Thorac Surg* 1991; 51: 215,218.
56. Hanson LC, Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP: Risk Factors for Nosocomial Pneumonia in the Elderly, *The American Journal of Medicine* 1992; 92: 161-166.
57. Harris JR, Miller TH: Preventing Nosocomial Pneumonia: Evidence-Based Practice, *Critical Care Nurse* 2000; 20(1): 51- 68.

58. Sims KS: Hospital- Acquired Pneumonia, AJN 2001; 101: 1- 4.
59. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Roisin RR, Vidal AA: Nosocomial Pneumonia A Multivariate Analysis of Risk and Prognosis, Chest 1988; 93: 318,324.
60. Çakar N, Tütüncü A: Yoğun Bakım Birimine Yatış Sebepleri, İnvaziv Girişimler ve İnfeksiyon Sorunu, Klinik Der. 1996; 9 (1): 3- 5.
61. Byers JF, Sole ML: Respiratory Critical Care Analysis of Factors Related to the Development of Ventilator- Associated Pneumonia: Use of Existing Databases, American journal of Critical Care 2000; 9: 344- 351.
62. Kingston GW, Phang PT, Leathley MJ: Increased of Nosocomial Pneumonia in Mechanically Ventilated Patients with Subclinical Aspiration, The American Journal of Surgery 1991; 161: 589- 592.
63. Meduri GU: Diagnosis of Ventilator- Associated Pneumonia, Infectious Disease Clinics of America 1993; 7: 295-329
64. Tasota FJ, Fisher EM, Coulson CF, Hoffman LA: Protecting ICU Patients From Nosocomial Infections: Practical Measures for Favorable Outcomes, Critical Care Nurse 1998; 18: 54-65.
65. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M: Supine body position as a risk factor nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial, The Lancet 1999; 354: 1851-1858.
66. Thompson R: Prevention of Nosocomial Pneumonia, Clinics of North America 1994; 78: 1185-1198.
67. Dreyfus D, Djedami K, Weber P, Brun P, Lanore JJ, Rahmani J, Boussougant Y, Coste F: Prospective Study of Nosocomial Pneumonia and of Patient and Circuit Colonization During Mechanical Ventilation with Circuit Changes Every 48 Hours Versus No Change, Am Rev Respir Dis 1991; 143: 738-743.
68. Doebbeling BN, Stanley G L, Sheetz CT: Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. N Engl J Med 1992; 327 (2): 88-93.

69. Garner JS, Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: Guidelines for isolation precautions in hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 53-80.
70. Klein BS, Perloff WH, Maki DG: Reduction of nosocomial infection during pediatric intensive care by protective isolation. *N Engl J Med* 1989; 320: 1714-1721.
71. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital- acquired, ventilator associated, and healthcare associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388- 416.
72. Mayhall CG: Ventilator associated pneumonia or not contemporary diagnosis. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 200- 205.
73. Neiderman MS, Torres A, Summer W: Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilatorassociated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150 (2): 565- 569.
74. Pugin J: Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anesthesiol* 2002; 68: 261- 265.
75. Torres A, De La Bellacasa JP, Xaubet A, et al Diagnostic value of Quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumoniae. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 306-310.
76. 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.
77. Jourdain B, Novara A, et al. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:241-246.
78. Salata RA, Ledermen MM, Shlaes DM, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 426-432.
79. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using

- histology as a diagnostic gold Standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1878- 1888.
80. Wunderink RG, Russel GB, Mezger E, Adams D, Popovich JJr, The diagnostic utility of antibody coated bacteria test in intubated patients. *Chest* 1991; 99: 84-88.
 81. Rumbak MJ, Bass RL, Tracheal aspirates correlates with procted specimen brush in long- term ventilated patients who have clinical pneumonia. *Chest* 1994; 106: 531-534.
 82. Luna CM, Vujacich P, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator- associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676-685.
 83. Timsit JF, Misset B, Goldstein FW, Vaury P, Charlet J, Reappraisal of distal diagnostic testing in the diagnosis of ICU- acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108: 1632-1939.
 84. Pham LH, Brun BC, Legrand P et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Comparison of a plugged telescoping catheter with the procted specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1055-1061.
 85. Guerra T, Baughman RP, Use of bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial pneumonia in mechanically ventilated patients *Crit Care Med* 1990; 18: 167-173.
 86. Steven M, Truwit D, Koenig D: Ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, treatment, prevention. *Clinical Microbiology Reviews* 2006; 19: 637-657.
 87. Baker AM, Bowton DL, Haponic EF: Decision making in nosocomial pneumonia. An analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures. *Chest* 1995; 107: 85-95.
 88. Young PJ, Ridley SA: Ventilator- associated pneumonia: diagnosis, pathogenesis and prevention. *Anesthesia* 1999; 54: 1183-1197.
 89. El- Ebiary M, Torres A, et al. Accuracy of quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1552-1557.

90. Marik PE, Brown WJ: A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator- associated pneumonia. *Chest* 1995; 108: 203-207.
91. Marik PE, Careau P: A comparison of mini- bronchoalveolar lavage and blind- protected specimen brush sampling in ventilated patients with suspected pneumonia. *J Crit Care* 1998; 13: 67-72.
92. 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.
93. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH: Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122: 262- 268.
94. Ohl CA, Karchmer TB, Bowton DL, Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW: Using Local Microbiologic Data To Develop Institution-Specific Guidelines for the Treatment of Hospital- Acquired Pneumonia. *Chest* 2006; 130: 787-793.
95. Kooi T, Boer A, Mannien J, Wille J, Beaumont M, Mooi Ben, Hof S: Incidence and risk factors of device- associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system. *Intensive Care Med* 2007; 33: 271-278.
96. Haley RW, Hooton TM, Culver DH, et al. Nosocomial infections in US hospitals, 1975- 1976: estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med* 1981; 70: 947-959.
97. 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.
98. Lossos IS, et al. Bacterial pneumonia in recipients of bone marrow transplantation. A five-year prospective study. *Transplantation* 1995;60:672-678.
99. Tillotson JR, Lerner AM. Characteristics of pneumonias caused by *Bacillus proteus*. *Ann Intern Med* 1968; 68: 287- 294.

100. Bregeon F, Ciais V, et al. Papazian L Is ventilator- associated pneumonia an independent risk factor for death. *Anesthesiology* 2001; 94: 554-560.
101. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, et al: Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:792.
102. Tejada AA, Bello DS, et al: Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 304- 309.
103. Steven H, David E, Richard H, et al. The diagnosis of ventilator- associated pneumonia. A comparison of histologic microbiologic and clinical criteria. *Chest* 1997; 112: 445-457.
104. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Çeviri editörü D Gür). *Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları, Onsekizinci Bilgi Eki, M100-S18, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2008).*
105. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest* 1999;115(3):34-41.
106. Öztürk V. Nosocomial infections. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(22):33-8.
107. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(2):479-96.
108. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. *Intensive Care Med.* 1994;20(3):1-4.
109. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995;274(8):639-44
110. Legras A, Malvy D, Quinioux AI, et al. Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units. *Intensive Care Med* 1998;24(10):1040-6.
111. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28(2):108-21

- 112.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.
- 113.Coffin SE, Klompas M, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;(29 Suppl)1:31-40.
- 114.Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review. *Ann Intern Med*. 2003;138(6):494-501.
- 115.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.
- 116.Akova M. Nosokomial pnömoniler. Akalın E, ed. Hastane Enfeksiyonları Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları: 1. Güneş Kitabevi, Ankara, 135-144, 1993
- 117.Wilke A, Başkan S, Palabıyıköglü İ, Erdem B, Köse T. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi'nde 1992-1998 Yıllarında Gözlenen Hastane Enfeksiyonları. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2001; 5: 31-7.
- 118.Noone A, O'Brain SJ, National surveillance of hospital-acquired infection-can performance indicators be developed, *J Hosp. Infect* 1977; 37: 85-8.
- 119.M. Özçetin, E. U. Saz, B. Karapınar, S.Özen, Ş. Aydemir, F. Vardar Hastane Enfeksiyonları; Sıklığı ve Risk Faktörleri *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2009; 3: 49-53
- 120.İ. Çelik, A. Senol, G. Eser Karlıdağ, N. Akmirza Önce Fırat Üniversitesi Hastanesi 2006 Yılı Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Sonuçları *Fırat Tıp Dergisi* 2009;14(4): 242-246
- 121.Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR* 1997;46:1-79.
- 122.Biberoğlu K. Ventilator ilişkili pnömoniler. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001;1:98-105.
- 123.Gürdoğan K, Arslan H, Nazlıer S. Ventilator ilişkili pnömoniler. *Klinik Dergisi* 12: 58-59, 1999

- 124.Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
- 125.Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: Evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:119-25.
- 126.Erden V, Başaranoğlu G, Delatioğlu H, Beycan İ: Ventilatörle ilişkili pnömoni Tanısında bronkofiberoskopik korunmuş fırça ve nonbronkoskopik korunmuş bronkoalveolar lavaj, *Yoğun Bakım Dergisi* 2004;4(2):126-130
- 127.Marquette CH, Copin MC, Wallet F,et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standart. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1878-1888
- 128.El-Ebiary M, Torres A, Gonzales J, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirat for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis*1993;148:1552-1557
- 129.Marquette CH, Georges H, Wallet F, et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirat with quantitative bacteial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:138-144
- 130.Sauaia A, Moore FA, Moore BE, Haenel JB, Kaneer L, Rd FA, Diagnosing pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: endotracheal aspirate versus broncoalveolar lavage. *Trauma* 1993;35:512-517
- 131.Torres A, Martos A, de la Bellacasa JP, et al. Specificity of endotracheal aspiration, protacted specimen brush, and broncoalveolar lavage in mechanically ventilated ptients. *Am Rev Respir Dis* 1993 ;147: 952-957
- 132.Jourdain B, Novara A, Joly-Guilloi ML, et al. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:241-246
- 133.Cook D, Mandell L, Endotracheal aspration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117: 195S-197S
- 134.Rumbak MJ, Bass RL, Tracheal aspirates correlates with procted specimen brush in long-term ventilated patients who have clinical pneumonia. *Chest* 1994; 106: 531–534.

135. Rouby JJ, Marin de Lasela E, Poete P, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspect. *Am Rev Respir Dis* 1992;146 :1059-1066
136. 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
137. Pugn J, Auchentaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter M, Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and no- bronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991 ;143:1121-1129
138. Campbell GD, Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia .*Chest* 2000;117:207s-211s
139. Pham LH, Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Verra F, Brochard L, Lemaire F. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Comparison of a plugged telescoping catheter with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1055-1061
140. Marquette CH, Herengt F, Saulnier F, Nevierre R, Mathiev, Coureol R, Ramon P. Protected specimen brush in the assessment of ventilator-associated pneumonia. Selection of a certain lung segment for bronchoscopic sampling is unnecessary. *Chest* 1993;103: 243-247
141. Precates A, Sefarim N, Argyropoulou A. The diagnostic value of Gram stain of BAL samples in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Scand J infect Dis* 1998;30:43-47
142. Rouby JJ, Martin De Lassale E, Poete P, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1059-1066
143. 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

- 144.Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:426-462.
- 145.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
- 146.M. Yahyaoğlu Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanısında Endotrakeal Aspirat Kantitatif Kültürü İle Mini-Bal Kantitatif Kültürü Arasındaki Uyum 2006
- 147.A. Bilici, M. K. Karahocagil, K. Yapıcı, ve ark. Ventilatör İlişkili Pnömoni Sıklığı Risk Faktörleri ve Etkenleri *Van Tıp Dergisi*: 19 (4): 170-176, 2012
- 148.G. Yılmaz, R. Çaylan, H. Ulusoy, K. Aydın, N. Erciyes, İ. Köksal Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Ventilatörle İlişkili Pnömonilerin Değerlendirilmesi *Yoğun Bakım Dergisi* 2004;4(2):131-137
- 149.American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 15;171:388-416.
- 150.Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: a review. *Eur J Intern Med*. 2010;21: 360-8
- 151.Karaoglan H, Yalcin AN, Cengiz M, ve ark. Cost analysis of ventilator-associated pneumonia in Turkish medical-surgical intensive care units. *Infez Med*. 2010;18: 248-55.
- 152.Serdar Uzel, A Atahan çağatay, Halit özsüt, Haluk Eraksoy, Murat Dilmener. Yoğun Bakım Biriminde Ventilatörle ilişkili Pnömoni Etkeni Olabilecek Bakteriler ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Klimik Dergisi*, 1999; 12: 60-4.
- 153.A. Ertürk, A. Çopur Çiçek ve ark. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar Ve Antibiyotik Duyarlılıkları *ANKEM Derg* 2012;26(1):1-9
- 154.M. Ulug M. K. Çelen, M. F. Geyik, S. Hoşoğlu, C Ayaz Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanısında Endotrakeal Aspirat Kültürünün Ve İzole Edilen Bakterilerin Değerlendirilmesi *Düzce Tıp Dergisi* 2011; 13(1): 21-25

- 155.A. Tüfek, R. Tekin, T. Dal, ve ark. Reanimasyon ünitesinde on yıllık sürede gelişen hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi ve literatürün gözden geçirilmesi Dicle Tıp Derg 2012; 39 (4): 492-498
- 156.Öktem S, Özol D, Toros A, Bacakoğlu F, Özhan MH: Hastane kökenli ağır pnömonilerde prognostik faktörler. Yoğun Bakım Dergisi 2003; 3: 194-199.
- 157.Arman D: Ventilatör ilişkili pnömonide antibiyotik tedavisi. Yoğun Bakım Dergisi 2002; 2: 88- 92.
- 158.Zer Y, Bayram A, Balcı İ: Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara ait trakeal aspirasyon örneklerinden en sık izole edilen bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. İnfeks Derg 2001; 15: 307- 310.
- 159.Jain R, Danziger LH: Multidrug- resistant acinetobacter infections: an emerging challenge to clinicians. Ann Pharmacother 2004; 38: 1449- 1459.
- 160.Simor AE, Lee M, Vearncombe M, Jones Paul L, Barry C, Gomez M: An outbreak due to multiresistant Acinetobacter baumannii in a burn unit: risk factors for acquisition and management. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23: 261- 267.
- 161.Garnacho Montero J, Ortiz Leyba C, Fernandez Hinojosa E, et al: Acinetobacter baumannii ventilator- associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. Intensive Care Med 2005; 31: 649- 655.
- 162.Rennie RP, Jones RN, Mutrich AH: Occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infections: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 2000), Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 45 (4): 287- 293.
- 163.Köksal F, Samastı M: Kan kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerin antibiyotiklere direnç durumu, Klimik Derg 2002; 15 (1): 25- 28.
- 164.Cesur S, Albayrak F, ve ark. Hastanede yatan hastaların idrar örneklerinden izole edilen Gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002; 32 (3- 4): 174- 176.
- 165.Tünger Ö, Özbakkaloğlu B, Dinç G, Sürücüoğlu S, Sivrel AA, Baykal D: Celal Bayar Üniversitesi Hastanesinde 1998 yılı hastane inleksiyonları sürveyans sonuçları, İnfeksiyon Derg 1999; 13 (3): 359- 364.

- 166.Fındık D, Tuncer İ, Ural O, Arslan U: Hastane enfeksiyonu etkeni olan Gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 2001; 15 (4): 489- 493.
- 167.Çakır Edis E, Çağlar T, Otkun M, Gürcan Ş, Hatipoğlu ON, Erkan T: Hastane kökenli pnömonilerde sorumlu etkenler ve antimikrobiyal direnç değişimi. *İnfeksiyon Dergisi*. 2006; 20 (2): 107- 110.
- 168.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.
- 169.Balaban E, Aksaray S, Erdoğan H, Baykam N, Güvener E: Yoğun bakım ünitelerinde saptanan bakteriyel nozokomiyal pnömoni etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi* 2001; 15: 467- 472.
- 170.Philippon A, Arlet G, Jacoby GA: Plasmid- determined AmpC β - lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1- 11.
- 171.Avcı M, Özgenç ve ark. Yoğun Bakım Ünitesinde Hastane İnfeksiyonu Etkenleri Ve En Sık Soyutlanan Mikroorganizmalarda Yıllara Göre Değişen Antibiyotik Direnç Profili. *ANKEM Derg* 2007; 21 (3): 179- 18
- 172.Chastre J, Fagon JY: Ventilator- associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867- 903
- 173.Leblebicioğlu H ve ark. Device- associated hospital acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INCC). *J Hosp Infect* 2007; 65: 251- 257.
- 174.Luna CM, Aruj P, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator- associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27: 158- 164.

9. ÖZGEÇMİŞ

30 Ocak 1981 tarihinde, Elazığ merkez doğumluyum. 1999 yılında Elazığ Atatürk Sağlık Meslek Lisesinden mezun oldum. 2001 yılında Devlet Memurluğu sınavıyla Rize İkizdere Sağlık Merkezine atandım. 2005 yılında Fırat üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Sağlık Memurluğu bölümünden mezun oldum. 2006 yılında Anadolu üniversitesi İktisadi Bilimler Fakültesi Kamu Yönetimi bölümü bitirdim. Evli, bir erkek diğeri kız olmak üzere iki çocuk babasıyım. Halen Elazığ İl Sağlık Müdürlüğü bünyesinde Devlet memuru olarak görevimi sürdürmekteyim.