



# Ventilatör İlişkili Pnömoni

**Dr. Perihan Ergin Özcan**

*İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD*

Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulamasından 48 saat sonra ortaya çıkan pnömoni ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) olarak tanımlanır. Ventilatöre bağımlı hastaların tedavilerindeki yeniliklere ve kullanılan solunum devrelerinin tek kullanımlık olmalarına rağmen ventilatör ilişkili pnömoni hala mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda %8-%28 sıklıkta görülmektedir. Yoğun bakımda yatan hastalarda pnömoni sıklığı hastanede yatanlara göre daha yüksek olmakla beraber hastanın entübe olması ile bu oran 3-10 kat arasında artmaktadır. Mortalite %24-%50 arasında değişmekle birlikte bazı yayınlarda %76'ya kadar çıkmaktadır. Hastalığın erken tanısı ve uygun antibiyotik tedavisi klinik sonucu etkilemektedir. Buna rağmen henüz VIP tanısında, tedavisinde ve önleyici stratejiler konusunda fikir birliği oluşturulamamıştır.

Uzamış mekanik ventilasyon (48 saatten fazla) nozokomiyal pnömoni ile alakalı en önemli risk faktörüdür. VIP erken dönemde başlayan VIP ("early onset VAP") ve geç dönemde başlayan VIP ("late onset VAP") olarak ikiye ayrılır<sup>(1)</sup>. Erken başlayan VIP mekanik ventilasyonun ilk dört gününde ortaya çıkar, geç dönemde başlayan VIP 5. ya da daha sonraki günlerde gelişen VIP olarak adlandırılır. Etken olan ajanlar açısından her zaman farklılık olmasa da erken başlangıçlı VIP daha hafif seyretmekte ve prognozu daha iyi olmaktadır<sup>(2,3)</sup>

## İnsidans

Ventile olmayan hastalara göre, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pnömoni görülme sıklığı 3 kat fazladır. Bu oranın 10 kata kadar çıktığı çalışmalar vardır. Farklı çalışmalarda VIP görülme sıklığının %8-28 arasında değiştiği bildirilmiştir. Kullanılan metoda göre kümülatif pnömoni riski mekanik ventilasyon başlangıcından sonra ilk 10 gün için %7, 20 gün için %19 olarak verilebilir<sup>(4)</sup>. Buna karşın bu riskin ilk 5 günden sonra azaldığını gösteren çalışmalar da vardır<sup>(5)</sup>. İlk 5 gün için %3, daha sonra %2 (10 gün), %1 (15 gün) olarak bildirilmiştir. Ancak günlük VIP gelişme insidansı çalışılan hasta popülasyonuna da bağlıdır.

ARDS'li (Akut Respiratuar Distres Sendromu) hastalarda da VIP önemli bir komplikasyondur. ARDS'den ölen hastalarda yapılan otopside %73 hastada pnömoni tespit edilmiştir<sup>(6,7)</sup>. ARDS'li hastalarda diğer sebeplerle mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalara göre pnömoni görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur<sup>(8,9,10)</sup>. Bunun sebebi muhtemelen ARDS'li hastaların daha uzun süre mekanik ventilasyona ihtiyaç duymaları olabilir.

## Mortalite

Değişik üniteler tarafından VIP mortalitesi kabaca %24-76 arasında bildirilmiştir. Yoğun bakımda ventile olan VIP hastalarında mortalite, pnömonisi olmayan has-



talara göre 2-10 kat daha fazla görülebilmektedir. Pnömoninin mortaliteyi bu denli arttırmasında iki önemli nokta vardır. Birincisi pnömoninin tanısız zorluğu, ikincisi hastayı yoğun bakıma getiren sebebin yani alta yatan hastalığın ağırlık derecesidir. Bununla birlikte nozokomiyal pnömoni bir grup yoğun bakım hastalığı için prognostik faktördür. Örneğin kardiyak cerrahi hastaları, immunsuprese hastalar (lösemi, transplante hastalar ve kemik iliği nakli yapılan hastalar) gibi. Bunun aksi olarak ciddi alta yatan hastalığı olmayan hastalarda pnömoninin prognozu etkilemediği düşünülmektedir<sup>(11)</sup>. Torres ve arkadaşları yaptıkları çalışmada solunum yetersizliğinin kötüleşmesi, alta yatan hastalık, şok varlığı, uygunsuz antibiyotik tedavisinin prognozu olumsuz yönde etkilediğini savunmuşlardır<sup>(12)</sup>.

VİP mortalitesi sebep olan etkene göre de değişiklik göstermektedir. Aerobik Gram-basillerde, Gram-pozitif bakterilere göre VİP mortalitesi daha yüksektir. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu pnömonilerde mortalitenin %70-80'lere vardığı bildirilmiştir<sup>(4,13,14)</sup>. Yine Gram-negatif patojenlerde (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*) hastane mortalitesinin de yüksek olduğu (%65) gösterilmiştir<sup>(15)</sup>. Gram-pozitif MRSA (methicillin resistant *Staph. aureus*)'nın etken olduğu pnömonilerde pnömoniye atfedilen mortalite MSSA (methicillin sensitive *Staph. aureus*)'ya göre daha yüksektir (%86, %12)<sup>(16)</sup>.

### Morbidite ve maliyet

VİP ile ilgili kesin morbidite ve buna ait maliyet belirlenmesi oldukça güçtür bununla birlikte morbidite açısından hastane yatış süresinin uzaması, bir çok çalışmada VİP morbiditesi ile ilgili bir sonuç olarak değerlendirilmiştir<sup>(17,18,19,20)</sup>. Başka bir çalışmada VİP'lerin ortalama yoğun bakım kalış süresinin 21 gün, kontrol grubunun 15 gün olduğu gösterilmiştir<sup>(19)</sup>. Sonuç olarak yapılan pek çok çalışma ile VİP'in ortalama yoğun bakım yatış süresini 4 gün uzattığı bildirilmiştir.

### Etyolojik ajanlar

VİP'e sebep olan ajanlar yoğun bakımda izlenen hasta popülasyonuna, hastanede yatış süresine ve tanı yöntemlerine göre değişebilmektedir. Bir çok çalışma ile Gram-basillerin VİP'den %60 oranında sorumlu olduğu gösterilmiştir. Ancak Gram-pozitiflerin sebep olduğu VİP görülme sıklığında artış dikkat çekmektedir. Gram-negatif mikroorganiz-

malardan sıklıkla *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* görülmektedir. Bunları *Proteus*, *E. coli*, ve *Klebsiella spp.*, *Haemophilus influenza* takip etmektedir. Gram-pozitif mikroorganizmalardan sıklıkla *Staf. aureus* görülmektedir. Bununla birlikte akciğer infeksiyonlarının %13'ünde birden fazla mikroorganizma söz konusudur<sup>(14)</sup>. PSB (Protected Specimen Brush) tekniği kullanılarak yapılan bir çalışmada 52 VİP episodunda %40 oranında polimikrobiyal infeksiyon bulunmuştur<sup>(4)</sup>. Alta yatan hastalığa göre bazı mikroorganizmalarla daha sık infeksiyon meydana gelebilmektedir<sup>(3,11,21)</sup>. KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)'lı hastalarda *H. influenza*, *Moraxella catharalis* ve *Strep. pneumoniae* en sık karşılaşılan etkenlerdir. Travma ve nörolojik hastalıklarda *Staf. aureusun* etken olduğu pnömoniler daha sık görülebilmektedir. Bir çok çalışma ile değişik patojenlere özel risk faktörleri araştırılmıştır. Beyin cerrahisi, kafa travmaları ve yüksek hacimli aspirasyon vakalarında *Acinetobacter baumannii* daha sık görülmektedir<sup>(22)</sup>. ARDS'li hastalarda etyolojik ajan açısından farklılık bulunmamakla birlikte VİP'den önceki mekanik ventilasyon süresi ajan açısından önemlidir<sup>(8)</sup>.

Erken dönemde görülen pnömonide (3-7 gün) daha sık olarak *H.influenza*, *S.pneumoniae*, MSSA görülmekle beraber geç dönemde görülen pnömonide *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve MRSA etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha önceden antibiyotik tedavisi alan hastalarda gelişen pnömonilerde etken araştırıldığında (PSB yöntemi ile) *H. influenza* ve Gram-pozitif oranının düşük ancak *Pseudomonas* pnömonisinin görülme sıklığında artış bulunmuştur<sup>(23)</sup>.

Dirençli mikroorganizmalarla gelişen VİP'lerde risk araştırıldığında pnömoni gelişiminden önce 7 günden fazla mekanik ventilasyon süresi, daha önceden antibiyotik kullanımı ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı riskli bulunmuştur<sup>(24)</sup>. Çoğul dirençli patojenlerin etken olarak izole edilmesinde pek çok faktör rol alabileceğinden her yoğun bakım ünitesi kendi epidemiyolojik özelliklerini bilmelidir. Klinisyenler erken dönemde görülen pnömoni ile geç dönemde görülen pnömonilerde en sıklıkla hangi mikroorganizmalarla karşılaşılıyorlarsa ona göre antibiyotik seçmelidirler.

Legionella, anaeroblar, mantarlar ve *Pneumocystis carinii*'de potansiyel sebep olacak ajanlar arasında dikkate alınmalıdır. Belki de bu ajanlarla daha sık karşılaşılmaktadır ancak tanısız zorluklar nedeni

\* "National nosocomial Infection Surveillance" tanımı: İnsan dışı kaynaklı cerrahi sırasında devamlı kalmak üzere uygulanan yabancı cisim (protez kalp kapağı, sentetikdamar greftleri, mekanik kalp veya kalça protezi).



ile daha düşük oranda görüldükleri kabul edilmektedir<sup>(25,26)</sup>. Alınan trakeal örneklerde hücre içi ve hücre dışı mikroorganizma görüldüğünde ve negatif kültür sonuçları olduğunda anaerob infeksiyon mutlaka dikkate alınmalıdır ve antibiyotik seçimi ona göre yapılmalıdır.

BAL(Bronko alveoler lavaj) ve PSB ile endotrakeal alınan örneklerin kültür sonucunda *Candida spp.* olması invazif hastalık olması anlamına gelmez. Bunun akciğer infeksiyonundan sorumlu primer patojen olduğunu göstermek için akciğer biyopsisinde maya ve pseudohiflerin gösterilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte mekanik ventilasyondaki bir hastada solunum yollarından candida üretilmesi bu konudaki araştırmanın derinleştirilmesini gerektirmektedir.

## Patogenez

Pnömoni, normalde steril olan alt solunum yollarının ve akciğer parankiminin virulan mikroorganizmalar tarafından invazyonu olarak tanımlanabilir. Entübasyon ile tüp kafı etrafında göllenen bakterilerin buradan aşağıya kaçıışı ve akciğerlere ulaşması ile infeksiyon meydana gelebilir<sup>(27,3)</sup>. Daha önceden sağlıklı, yeni hastaneye yatmış bir kişide normal ağız florası veya toplum kökenli patojenler söz konusu iken 5 günden uzun süredir hastanede yatan hastalarda Gram-negatif basiller ve *Staf.aureus* sıklıkla üst solunum yollarına kolonize olan bakterilerdir. Bronkoskopi, trakeal aspirasyon veya kontamine aletlerle elle ventilasyon sırasında patojenler üst solunum yollarından aşağıya taşınabilir. Gastrik materyalin aspirasyonu da VIP etyolojisinde sorumlu tutulan yollardandır.

Potansiyel patojen mikroorganizmalarla trakeal kolonizasyon bir çok entübe hastada görülmekle beraber bunun VIP ile ilişkisi tartışmalıdır. Orofaring ve trakeanın kolonizasyonunda birden fazla patolojik mekanizma söz konusudur. Sağlık çalışanları tarafından fekal oral kros infeksiyon ve kontamine solunum terapi araçları da bunlardan dır.

Sonuç olarak VIP ile trakeal, faringial ve/veya gastrik kolonizasyon endotrakeal tüpü olan hastada açıklanmayı bekleyen bir konudur. Günümüzde bu bulgular ışığında şu tartışmalar gündeme gelmektedir:

- 1) Trakeal kolonizasyon VIP'e sebep olabilir ancak bütün hastalarda değil;
- 2) Trakeal kolonizasyon olup VIP gelişen hasta sayısı düşük orandadır;

3) Mide pnömoniyeye sebep olan patojenler için rezervuar olabilir ancak bu oran mekanik ventilasyon gerektiren yoğun bakım hastalarında çok yüksek değildir.

## Risk faktörleri

**Cerrahi:** Cerrahi sonrası mekanik ventilasyon gerektiren hastalar pnömoni açısından yüksek risk taşırlar. Sigara içme anamnezi, uzun preoperatif dönem, uzun cerrahi girişim, torasik veya üst abdominal girişim cerrahi sonrası pnömoni gelişmesi açısından risk faktörüdür.

**Antibiyotik kullanımı:** VIP gelişiminde önceden antibiyotik kullanımı risk oluşturmaktadır. Bununla birlikte bazı araştırmacılar ilk sekiz günde antibiyotik kullanımının erken dönemde görülen pnömoni riskini düşürdüğünü göstermişlerdir<sup>(28,29)</sup>.

**Stres ülser profilaksisi:** Pek çok çalışmada alkali gastrik pH ile gastrik bakteriyel kolonizasyon arasında direkt ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>(30,31)</sup>. GNB (Gram negatif basil) ile gastrik kolonizasyon daha yüksek oranda görülmektedir. pH<2 olduğunda %65 vakada gastrik mayi steril olarak bulunmuş, pH> 4 olduğu zaman GNB ile kolonizasyon %60 vakada gösterilmiştir<sup>(32)</sup>. Kullanılan stres ülser profilaksi ajanına göre de kolonizasyon oranı değişmektedir. Sukralfat ile gastrik kolonizasyon daha düşük oranda bulunmuştur. Yine aynı çalışmada geç dönemde görülen pnömoni vakalarında pnömoni gelişiminden önce aynı bakterilerle gastrik kolonizasyon tespit edilmiştir<sup>(33)</sup>.

**Endotrakeal tüp, reentübasyon-trakeostomi:** Endotrakeal tüpün kendisi bulunduğu bölgede konak savunma mekanizmasını bozar. Lokal travma ve inflamasyona sebep olarak nozokomiyal patojenlerin tüp etrafından aspirasyonuna sebep olur. Endotrakeal tüp balonu üzerinde biriken sekresyonların aralıklı ya da sürekli aspirasyonunun VIP ile ilişkisi araştırılmış, aspire edilenlerde %13 oranında daha az pnömoni geliştiği ve daha geç dönemde ortaya çıktığı gösterilmiştir<sup>(34)</sup>.

Reentübasyonda VIP için risk oluşturmaktadır<sup>(35)</sup>. Kolonize orofaringial sekresyonların alt solunum yollarına taşınması ile pnömoni riski artmaktadır.

Erken trakeostominin VIP önlemesi konusundaki rolü hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda erken trakeostomi ile VIP sıklığının azaldığı savunulurken<sup>(36,37,38)</sup> bazı çalışmalarda bunun faydası olmadığı savunulmuştur<sup>(39,40)</sup>.

**Nazogastrik tüp, enteral beslenme, hastanın pozisyonu:** Nazogastrik tüp VIP için potansiyel risk faktörü olarak görülmemekle beraber orofaringial ko-



lonizasyonu ve reflüyü artırması ile aspirasyona sebep olabilir. Erken enteral beslenme yoğun bakım hastaları için faydalı bir yaklaşım olmakla birlikte gastrik kolonizasyonu, gastroesofajial reflüyü ve aspirasyon riskini arttırdığından pnömoni riskini de arttırdığı düşünülür. Kullanılan gastrik tüpün boyutları, beslenmenin bolus ya da kontinü olmasının da risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır. Bolus teknik ve ince nazogastrik tüp ile beslenen hastalarda %38 oranında aspirasyonun olduğu tespit edilmiştir<sup>(41)</sup>. Başka bir çalışmada ince tüp ve kontinü beslenenlerde aspirasyon riskinin düşük olduğu ileri sürülmüştür<sup>(42,43)</sup>.

Klinik izlenimler ve bazı çalışmalarda postpilorik ve jejunal beslenmenin aspirasyon riski ve infeksiyöz komplikasyonlar açısından daha az riskli olduğu savunulsa da bu konu halen tartışmalıdır<sup>(44)</sup>.

**Solunum donanımları:** Solunum devreleri tek başına VIP'e sebep olan bakterilerin kaynağı olabilir. Özellikle solunum devrelerinde takılı bulunan nebulizatörlerin mikroorganizmalara iyi bir besiyeri oluşturduğu düşünülmektedir. Yine tekrarlanan aspirasyonlar sırasında hastaların kontamine olduğu düşünülerek kapalı aspirasyon sistemlerinin VIP gelişmesindeki koruyuculuğu araştırılmış, kapalı sistemlerin VIP sıklığını anlamlı oranda azaltmadığı hatta bazı çalışmalarda endotrakeal kolonizasyon oranının yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>(45)</sup>.

Ventilatör devrelerinde sıvı yoğunlaşmasını azaltmak için ısı ve nem değiştirici filtreler kullanılmaya başlanmıştır. Bu filtreler ile VIP oranının, direkt nemlendiricilere göre daha düşük olduğu bulunmuştur<sup>(46,47)</sup>, bu filtrelerin 24-48 saatte bir değiştirilmesi konusunda bir öneri yoktur hatta temiz ise 48 saatten bile fazla kullanılabilirliği önerilmiştir. Ventilator devrelerinin belli periyotlarla değiştirilmesinin VIP gelişimi konusunda bir avantajı gösterilememiştir.

**Sinüzit:** Infeksiyöz sinüzit olanlarda VIP daha sık görülmektedir. Ancak orotrakeal entübasyonun infeksiyöz sinüzit oranını azalttığına dair bilgi henüz yoktur.

**Hastane içi hasta transportu:** Hastanın herhangi bir nedenle hastane içinde transportunun VIP için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir<sup>(48)</sup>.

## Tanı

VIP tanısı yoğun bakım hastaları için halen kritik ve zor bir sorun olmaya devam etmektedir. Sadece klinik kriterlere göre tanı konulmasının doğruluğu oldukça düşüktür. Uygun tedavinin başlaması gecikirse veya uygun olmayan antibiyotik tedavisi

başlanırsa istenmeyen klinik sonuç kaçınılmazdır. Başlangıçta geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması ile süperinfeksiyon ve çoğul dirençli mikroorganizmaların gelişmesine sebep olacağından dikkat edilmelidir. Bu nedenle çalışmalar ile kantitatif kültürler yönelinmiştir. Ancak bunların sonuçları da birbirinden farklıdır. Enfekte dokuda artan bakteri sayısı ile histolojik hasar koreledir. Ancak henüz normal akciğer dokusu ile pnömonili doku ayırımını yapan kantitatif eşik değeri tam olarak belirlenememiştir.

**Klinik tanı, trakeal sekresyonların mikroskopik incelenmesi ve kültür:** VIP tanısı genel olarak infeksiyonun sistemik semptomları, akciğer grafisinde infiltrasyon ve pulmoner parankimal infeksiyonun bakteriyolojik kanıtı ile konur. Infeksiyon semptomları olan ateş, lökositoz, taşikardi nonspesifik bulgulardır ve bunlara sebep olabilecek pek çok klinik durum söz konusudur. Hastanede yatan bir hastada akciğer grafisi pnömoniden şüphe edilmesinde önemli bir bulgudur, normal ise pnömoni tanısından uzaklaşılabilir. Trakeal sekresyonun mikroskopik incelenmesi veya kültüre edilmesi klinik olarak pnömoniden şüphe edilmesinde fayda sağlamaz. Çünkü yoğun bakım hastalarında üst solunum yolları pulmoner patojenlerle kolonize olduğundan bunun gerçekten parankimal pulmoner infeksiyon olduğu kanıtlanamaz<sup>(49,50)</sup>. Histolojik olarak kanıtlanmış pnömoni vakalarında endotrakeal aspirat sensitivitesi %82, spesifite sadece %27 olarak bulunmuştur<sup>(51)</sup>. VIP'de klinik olarak tanı konulmasında yaklaşık %30-35 yalancı negatif, %20-25 yalancı pozitiflik söz konusudur.

**Nonbronkoskopik tetkiklerle mikrobiyolojik VIP tanısı:** Endotrakeal aspiratın kantitatif kültürü: Endotrakeal alınan örneklerin kalitatif kültür yanında kantitatif kültür sonuçları  $10^6$  cfu/ml'lik bir eşik değeri ile pnömoni tanısında PSB tekniği ile kıyaslanabilir sonuçlar vermiştir. PSB'den daha yüksek sensitivite(%82'ye %64) ancak daha düşük spesifite (%83-%96) bulunmuştur ve  $10^6$ cfu/ml'lik eşik değerinin endotrakeal aspirat için güvenilir olduğu bildirilmiştir<sup>(52)</sup>.

Endotrakeal aspirat kültürlerin doğruluğu konusunda tartışmalar sürerken, fiberoptik tekniklerin hiçbir şekilde uygulanmadığı yerlerde bunların pnömoni tanısının konulmasında önemi büyüktür. Diğer taraftan bu tekniğin de sakıncaları vardır. Pek çok kere kültür sonucunda  $10^6$  cfu/ml'lik eşik değer kullanılmadan sadece kültürde mikroorganizma görülmesi ile tanıya gidilmektedir. Diğer bir konuda düşük eşik değer kullanıldığında yanlış tanı ve fazladan tedavi gündeme gelir. Sonuç olarak sadece endotrakeal aspirat sonucuna göre pnömo-



ni tanısı koymak gereksiz antibiyotik tedavisi ve sonrasında çoğul dirençli suşların oluşmasına sebep olabilir.

**Alt hava yollarından örnek almak:** Bronkoskopik veya kör olarak endobronşiyal kateter ile gerçekleştirilir. Daha noninvazif, daha ucuz, bronkoskop kullanmayı bilen kişiye ihtiyaç olmadan ve bronkoskopun içinden geçerken kontamine olma riskinin olmaması nedeni ile avantajlıdır. En önemli dezavantajı hava yollarının görülmemesidir.

Mekanik ventilasyon altında pnömoni genellikle bütün akciğerde, yani yaygındır. Özellikle alt lobların arka kısmında tutulum söz konusudur. Bu nedenle kateter ile sol akciğerden örnek alınamazdır.

**Bronkoskopik tekniklerle VIP'in mikrobiyolojik tanısı:** Fiberoptik bronkoskopi ile akciğerin infekte olduğu düşünülen alanına direkt olarak ulaşarak bronşiyal ve parankimal örnek alınması mümkündür, ancak bu alanlardan sekresyonların aspirasyonu bronkoskopun içinden geçerken kontamine olma riski taşır. Akciğer grafisi ile nereden örnek alınacağı belirlenemiyorsa bu hastalarda pnömoninin en sık görüldüğü sağ alt lob orta segmentten mutlaka örnek alınmalıdır. İmmüsuprese hastalarda bilateral örnek alınması önerilmektedir. BAL ile akciğerin geniş bir alanından örnek alınması mümkündür. Örnek alındıktan hemen sonra mikroskopik inceleme ve kantitatif kültür yapılmalıdır. BAL ile bir milyon alveolden örnek alınabildiği varsayılır. Verilen sıvının az bir kısmının geri alınabilmesi yanlış negatif sonuçlar verebilir. Alınan örneklerin 30 dakika içinde incelenmesi gerekir. Bir çok araştırmacı tarafından pnömoni için eşik değer endotrakeal aspirat için  $10^3$ - $10^6$  cfu/ml, kontaminasyon ise  $10^4$  cfu/ml altındaki değerler olarak kabul edilir. PSB ile alınan örnekte  $10^3$  cfu/ml mikroorganizma görülmesi, BAL'da  $10^4$  cfu/ml mikroorganizma görülmesi infeksiyonu gösterir<sup>(53,54)</sup>.

**PSB'nin avantajları:** Bu teknik ile üst hava yollarının kontaminasyonu ile alt hava yollarının infeksiyonunu birbirinden ayırmak mümkündür. Sensitivite %89, spesifite %94 olarak kabul edilir. Ancak pnömoni tanısı açık akciğer biyopsisi ile koyulan vakalarda bile tanı dört farklı patoloğun görüşüne göre %18-%38 arasında değişmektedir<sup>(55)</sup>.

PSB ile alınan örneğin kültür ve antibiyogramının çıkması için 24-48 saatlik bir süreye ihtiyaç vardır. PSB ile alınan örnek negatif ise ve semptomlar devam ediyorsa işlem tekrarlanmalıdır.

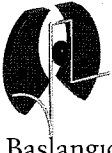
**BAL'in avantajları:** BAL ile alınan örneklerde  $10^4$  cfu/ml bakteri olması akciğer infeksiyonu için eşik değerdir. BAL tekniğinin doğruluğu PSB'ye yakın-

dır. BAL ile akciğerden çok geniş alandan örnek alma imkanı vardır. Ayrıca alınan örneğin hemen mikroskopik incelenmesi ile pnömonili hastanın erken tanısı söz konusudur. Yine BAL sıvısında endotoksin ölçümü ile GNB pnömonisinin hızlı tanısı mümkündür<sup>(56)</sup>.

Kantitatif kültür sonuçlarına göre antibiyotik başlamak ampirik tedaviye göre daha etkindir. Uygunsuz başlangıç tedavisi VIP mortalitesini arttırmaktadır ve hatta tedavi yetersizliğinin klinik olarak anlaşılması gecikmektedir. Erken dönemde uygun antibiyotik tedavisinin başlaması ile dirençli suşların gelişmesi ve süperinfeksiyonlar önlenemez. Fiberoptik bronkoskopinin ve kantitatif kültürün masraflı olduğu düşünülse de bu yöntemlerle uygun antibiyotik kullanımı, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi maliyeti azaltmaktadır<sup>(57)</sup>. Bu özellikle pahalı kombine tedavi gerektiren geç dönemde başlayan pnömonilerde çok önemlidir, negatif kültür sonuçlarına göre ampirik başlanan tedavinin kesilmesi de maliyeti düşürmektedir. Negatif fiberoptik incelemenin diğer önemli avantajı da ateş kaynağı olarak akciğer dışı odak aramaktır. Çünkü gerçek infeksiyon odağının bulunmaması ile antibiyotik tedavi süresi uzamakta, diğer organlara ait komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. İnfeksiyondan şüphelenilip antibiyotik tedavisi başlanmış ise bronkoskopik örnekleme doğru olduğu tartışılabilir. Komplikasyon oranı düşük de olsa işlem sırasında hasta kötüleşebilir. Maliyeti yüksektir. İnvazif örnekleme sonucu elde edilen sonuçlara göre hastanın tedavi planı değişebilir, ancak çalışma sonuçlarına göre bunun klinik sonucu çok da fazla etkilemediği gösterilmiştir<sup>(58)</sup>.

Klinik semptomlar ile pnömoniden şüphelenilen hastalarda PSB veya BAL ile örnek alınarak tedavi planlanması önerilen bir yöntemdir. Eğer yeni antibiyotik başlanmadan önce kültürler alınırsa hasta için optimal tedavinin seçilebilmesi mümkündür. Ayrıca bu teknikler ile geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz kullanımı da önlenmiş olur.

Bir çok araştırmacı tarafından BAL, PSB'ye göre tercih edilmektedir. Bakteriye pnömoni tanısında daha yüksek duyarlılığa sahip olması, kültür sonuçları elde edilmeden direkt mikroskopik inceleme ile erken antibiyotik tedavisinin başlanması, kritik hastalarda daha az tehlikeli olması, maliyetinin daha düşük olması nedeni ile tercih edilir. BAL ile verilen sıvının az bir kısmının geri alınması alveoler örnekleme için iyi yapılamadığını gösterir. Bu durum özellikle ciddi KOAH'lı hastalarda önemlidir, bu hastalarda PSB tercih edilmelidir.



Başlangıçta antibiyotik tedavi seçerken her merkez daha önceki pnömonilerde görülen etken florasına göre hareket etmelidir ve antimikrobiyal tedavi kültür sonuçlarına göre 3. gün tekrar gözden geçirilerek düzenleme yapılmalıdır.

**Biyolojik parametreler:** Pulmoner sekresyonların bütün farklı kültürel incelemeleri yanında bir çok araştırmacı biyolojik parametrelere yönelmişlerdir (C-reaktif protein, prokalsitonin, sitokinler). Ancak bunlarla da istenilen sonuç elde edilememiştir<sup>(59,60)</sup>. Son yıllarda bu konuda yapılan araştırmalarda pnömoni tanısında sTREM-1 (soluble triggering reseptor expressed on myeloid cells)'in oldukça duyarlı olduğu gösterilmiştir<sup>(61)</sup>. İmmüoglobulin ailesinden olan sTREM-1, bakteri ve mantar ürünlerine maruz kalan fagositler tarafından oluşturulur. Bakteriler tarafından infiltre olan insan dokuları yüksek miktarda sTREM-1 oluştururlar, yine çalışmalarla noninfeksiyöz inflamatuvar hastalıklarda sTREM-1 çok düşük bulunmuştur<sup>(62)</sup>. Bronkoalveoler lavaj sıvısından alınan örneğin immunolojik teknik ile incelenmesi ile 3 saatte daha kısa sürede sonuç elde edilebilmektedir. 5 picogram/ml-lavaj sıvısı infeksiyon tanısını koydurur.

## Tedavi

VIP konusunda çok fazla klinik tecrübe elde edilmesine rağmen optimal antibiyotik tedavisi ve bunun süresi konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Yoğun bakım hastalarında ventilatör ilişkili pnömoninin kesin tanı kriterleri henüz saptanmamıştır.

Pnömoni gelişen mekanik ventilasyon altındaki hastalarda risk faktörleri araştırıldığında uygunsuz tedavinin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>(12)</sup>. Ayrıca ileri yaş, altta yatan ölümcül hastalık, yüksek riskli mikroorganizmalar, bilateral tutulum, solunum yetersizliğinin olması ve uygunsuz antibiyotik tedavisi prognoz üzerinde olumsuz etkiye sahiptir<sup>(63)</sup>. Uygunsuz antibiyotik tedavi başlanan hastalarda pnömoni sonrasında şok gelişmesi diğerlerine göre daha yüksektir. Yine bu grupta kaba ve VIP ilişkili mortalite yeterli tedavi alanlara göre daha yüksektir<sup>(64)</sup>.

Yoğun bakım hastalarında antibiyotik seçimini iki faktör zor hale getirmektedir. Özellikle daha önceden antibiyotik tedavisi alan hastalarda VIP'den sıklıkla dirençli mikroorganizmalar sorumludur. İkincisi pnömoni düşünülen hastalarda pulmoner sekresyonların kültüre edilmesi sonucunda birden fazla mikroorganizma izole edilmektedir.

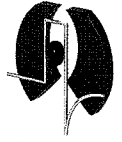
Uygun antibiyotik ile VIP'li hastanın hayatta kalım şansı artarken diğer taraftan infeksiyonu olmayan hastada ampirik geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması ile kolonizasyonun ve çoğul dirençli mikroorganizmalar ile süperinfeksiyon oranı artmaktadır.

Optimal antibiyotik seçiminde bir çok faktör dikkate alınmalıdır.

- \* Daha önceki VIP vakalarında etyolojik ajanlar ve bunların duyarlılığı bilinmelidir,
- \* Pnömoninin başlangıcından önceki mekanik ventilasyon ve hastane yatış süresi ve daha önceden antibiyotik kullanımı dikkate alınmalıdır,
- \* Pulmoner sekresyonların direkt mikroskopik incelemesi yapılmalıdır,
- \* Antimikrobiyal ajanların intrinsek antibakteriyel etkinlikleri dikkate alınmalıdır,
- \* Diğer farmakokinetik özellikleri de dikkate alınmalıdır.

**Etyolojik ajanlar:** Değişik epidemiyolojik çalışmalarla mekanik ventilasyon altındaki hastalarda giderek artan oranda dirençli mikroorganizmalarla infeksiyon geliştiği gösterilmiştir<sup>(65,66,24)</sup>. Bir çok *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter pipercillin*, aztreonam ve ceftazidim'e dirençlidir. Uzun süreli mekanik ventilasyon vakalarında MRSA sıklığı giderek artmaktadır. Böylece VIP'in mikrobiyolojik profili giderek daha dirençli ve tedavi edilmesi daha zor hale gelmektedir. Bu konu için yoğun bakım ünitelerinde rutin surveyans çalışmalarını önermektedirler. Böylece risk altındaki hastalar belirlenerek hastalık geliştiğinde ampirik tedavi daha sık görülen patojenlere göre ayarlanabilmelidir. Potansiyel patojen mikroorganizmalar ile trakeal kolonizasyon akciğer infeksiyonundan önce oluşmaktadır. Ancak bütün ventile edilen hastalarda böyle değildir. Çalışmalar ile desteklenmiştir ki trakeobronşiyal kolonizasyon paterni dinamik bir süreçtir ve mekanik ventilasyon süresi ve daha önceden kullanılan antibiyotige göre de değişmektedir<sup>(67,68)</sup>.

**Klinik:** Altta yatan hastalığın spesifik patojenlerle infeksiyon oluşturduğundan daha önceden bahsetmiştik. MRSA ve MSSA infeksiyonlarında risk faktörleri araştırılmış; infeksiyon gelişiminden önce kortikosteroid kullanımı, altı günden uzun süreli mekanik ventilasyon, 25 yaşın üstü ve KOAH'lı hastalar daha riskli bulunmuştur<sup>(16)</sup>. 1996 yılında ATS'nin hazırladığı kılavuza göre antibiyotik seçiminde hastalığın ciddiyeti, spesifik mikroorganizmalara ait risk faktörlerinin bulunması ve pnömo-



ninin başlangıç zamanı dikkate alınacak en önemli parametrelerdir<sup>(3)</sup>.

Erken dönemde görülen pnömonilerde daha önceden antibiyotik kullanılmıyorsa *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus spp*, MSSA veya *S. pneumoniae*; erken dönemde görülen pnömoni ve önceden antibiyotik kullanımı var ise nonfermantatif GNB, *Streptococci* ve *Haemophilus spp*. sıklıkla görülmektedir. Diğer taraftan geç dönemde görülen pnömonilerde pnömoninin başlangıcından 15 gün öncesine kadar antibiyotik kullanımının olmaması, *Streptococci*, MSSA veya *Enterobacteriaceae*; geç dönemde görülen pnömoni ve öncesinde antibiyotik kullanımının olması sıklıkla çoğul dirençli mikroorganizmalarla (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, MRSA) enfeksiyon düşündürür. Erken dönemde görülen pnömonilerde tekli tedavide; ikinci kuşak sefalosporinler, antipseudomonal etkinliği olmayan 3. kuşak sefalosporinler, B laktamaz inhibitörü + amoksisilin seçilebilir

Uzun süreli mekanik ventilasyon ve antibiyotik ihtiyacı olan hastalarda 3'lü tedavi uygulanmalı; aminoglikozid veya ciprofloksasin+ geniş spektrumlu antipseudomonal B-laktamaz Vancomycin başlanmalıdır.

Erken dönemde görülen pnömoni + daha önceden antibiyotik kullanımı , geç dönemde görülen pnömoni+ önceden antibiyotik kullanımı yoksa nonfermantatif GNB sıklıkla etkindir. Pratik olarak MRSA ve *Acinetobacter* bu grupta yoktur. Tedavi aminoglikozid veya ciprofloksasin ile antipseudomonal B-laktamaz kombinasyonu ile olmalıdır.

Pnömonili hastalardan alınan örneklerin mikroskopik incelemesinde Gram boyama kültür sonuçları ile çoğunlukla uyumludur, böylece kültür sonuçları elde edilmeden antibiyotik tedavisi başlanabilir.

Fiberoptik bronkoskop ile BAL ve PSB yapılan hastalarda; BAL ile alınan örneğin direkt mikroskopik incelenmesi 2 saat, BAL, PSB kültür sonuçları 24 saat, antibiyogram için 48 saat süre gerektiği düşünülecek olursa BAL sıvısının direkt pnömoni var/yok ayırımında sensitivitenin %94 ve spesifitesinin %92 olduğu gösterilmiştir. Bronkoskopi yapılmadan önce klinik karara göre pnömoni tanısının sadece %71 vakada doğru olarak koyulduğu gösterilmiştir<sup>(69)</sup>. Bu oran direkt BAL sıvısının incelenmesi ile %88 olarak bulunmuştur. Böylece hızlı ve uygun tedavi stratejisi belirlenebilmektedir.

Antibiyotik seçiminde, antibiyotik bakteri etkileşimlerinin invitro sonuçları da etkilidir. VIP tedavisinde aminoglikozidlerin rolü konsantrasyon ba-

ğimli antibakteriyel etki, postantibiyotik etki ve B-laktamlarla sinerjistik etki avantajlarıdır. Bununla birlikte serumda aminoglikozidlerin terapötik etkinliği düşüktür ve enfekte akciğer dokusuna penetrasyonu yetersizdir. Bu nedenle aminoglikozidler monoterapi olarak kullanılmazlar, bir B-laktamaz ile kombinasyonları uygundur<sup>(3)</sup>.

Solunum yollarında toksik etki oluşturmadan antibiyotik konsantrasyonunu arttırmak alternatif uygulama yollarını gündeme getirmiştir. Aminoglikozidlerin direkt havayoluna daha yüksek dozda insüflasyonu uygulanmıştır. Ancak bu konuda daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. ve 4. kuşak sefalosporinler, antipseudomonal etkinlikleri olup olmamalarına göre ikiye ayrılırlar. Ceftazidim, cefaperazon, cefsulodin; invitro antipseudomonal etki gösterirler ancak *Staph. aureus'a* karşı diğer sefalosporinlerden daha az etkilidirler. Cefotaksim, ceftriaxon, cefpirome kabul edilebilir anti *Staph. aureus* etkinliğe rağmen zayıf antipseudomonal etkiye sahiptirler. Bu nedenle Gram-negatif ve Gram-pozitif mikroorganizmalar için uygun monoterapi sefalosporinler yoktur.

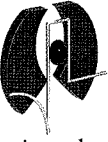
**İmipenem:** Bir çok Gram-pozitif, Gram-negatif (*Pseudomonas* dahil) ve anaeroblara etkindir. Ancak bu ajana karşı giderek artan direnç söz konusudur ve renal yetersizlikli hastalarda yüksek doz uygulandığında konvülsiyon görülebilir.

**Meropenem:** Antibakteriyel etkinlik imipenem ile aynıdır. Ancak Gram-pozitif etkinlik biraz daha azdır. İmipenem dirençli *Pseudomonas*lara karşı daha etkindir. Daha az epileptik ve daha az nefrotoksiktir.

**Tazobactam-piperacillin (B-laktamaz+ üreidopenicilin):** *P. aeruginosa'nın* etken olduğu VIP'de kullanılabilir. Bir çok çalışma ile bu ilacın ceftazidim ve imipenem-silastatin kadar antipseudomonal etkiye sahip olduğu gösterilmiştir<sup>(70,71)</sup>.

**Flurokinolonlar:** Gram-negatif etkinlik, MSSA etkinliği vardır ancak MRSA'ya hızla direnç gelişmektedir.

Bakteriyel pnömonide tedavi etkinliği için antibakteriyel ajanın enfeksiyon bölgesine yeterli dağılımı yani optimal doz, uygulama yolu ve kullanılan ajanın farmakodinamik özellikleri dikkate alınmalıdır. Penisilin ve sefalosporinler için bronşiyal sekresyon/serum ilaç konsantrasyonu 0.05 ile 0.25 arasında değişmektedir. Flurokinolonlar daha iyi penetrasyon özelliğine sahiptirler. Bronşiyal sekresyondaki konsantrasyonları serumdakinin 0.8-2 katıdır. Konak ilişkili ve ilaç ilişkili özellikler antimikrobiyal ajanın penetrasyonunu etkiler. Genel olarak VIP tedavisinde monoterapi, kombine tera-



piye alternatif olarak tercih edilir. Aynı başarı oranı ile çoğul dirençli patojenlerle kolonizasyon ve süperinfeksiyon riski daha düşüktür. *Pseudomonas* veya çoğul dirençli bakterilere bağlı (*Klebsiella*, *Acinetobacter*) ciddi infeksiyonlarda antipseudomonal B-laktam ile aminoglikozid veya ciprofloksasin kombinasyonu monoterapiye göre daha etkindir<sup>(72,73)</sup>.

**Antibiyotik tedavisinin süresi:** Bu konuda da henüz kesin bir fikir birliği yoktur. Tedavi süresi hastalığın şiddeti, klinik cevabın ne zaman olduğu ve etken mikroorganizmaya göre değişmektedir. Uzun tedavi süresi en az 14-21 gün olmalıdır. Özellikle multilobar tutulumda, kavitasyon varsa, Gram-negatif nekrotizan pnömonilerde ve etken *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* ise tedavi 21 güne kadar uzatılabilir. Kısa süreli tedavi 7-10 gündür ve *S. aureus* ve *H. influenza* pnömonilerinde önerilen süredir. Ancak uzun süreli tedavinin 3 önemli dezavantajı vardır; bakteriyel ekoloji üzerindeki etkisi, antibiyotik toksitesi ve artan maliyet. Genel olarak kabul edilen görüş antibiyotik tedavisi dirençli suş oluşmasında major role sahiptir. Bu antibiyotik başlangıcında oluşabilir veya tedavinin başlangıcında duyarlı olsa da daha sonra mutasyon ile direnç gelişebilir. Bununla birlikte yetersiz antibiyotik süresi sonucunda tedavi başarısız olabilir ve tekrar etme riski vardır. Bu risk duyarlı mikroorganizmalarda düşüktür, ancak özellikle *Pseudomonas* ve MRSA infeksiyonlarında ciddi risk oluşturur.

## VIP'den Korunma

VIP oluşmasını önlemek için çalışmalar doğrultusunda öneriler oluşturulmuştur. Bu programlar ile klinik sonucun iyileştiği ve tıbbi bakımın maliyetinin azaldığı düşünülmektedir<sup>(74)</sup>.

## Nonfarmakolojik Stratejiler

**El yıkama:** Çok önemli olduğu kabul edilse de çoğu zaman ihmal edilir. Özellikle vancomysin rezistan enterokoklarda çok etkili olduğu gösterilmiştir.

**Yarı oturur pozisyon:** Entübe, mekanik ventilasyon altındaki hastalarda düz yatmak yerine yarı oturur pozisyon tercih edilmektedir.

**Fazla gastrik volüm:** VIP patogenezinde gastrik mayi aspirasyonu da yer almaktadır. Fazla miktarda gastrik mayinin olması aspirasyon riskini artırır. Motiliteyi azaltan ilaçların kullanımına dikkat edilmelidir.

**Oral entübasyon:** Uzun süreli nazal entübasyondan nozokomiyal sinüzit ve VIP açısından kaçınılmalıdır.

**Ventilatör devreleri:** Ventilatör devrelerinin günlük değişimlerinin VIP gelişmesinde hiç bir faydasının olmadığı gösterilmiştir. Devrelerde su birikintisi oluyorsa bunların temizlenmesi gerekir.

**Sürekli subglottik aspirasyon:** Endotrakeal tüp kafı üzerindeki sekresyonların kaf kenarından sızarak alt solunum yollarına ulaşması ile VIP'e sebep olduğu düşünülecek olursa bunun faydası olabilir. Ancak endotrakeal tüp kafının basıncı kontrol edilerek kaçak önenebilir.

**Aspirasyon sistemlerinin tipi:** Açık ve kapalı aspirasyon sistemleri ile pnömoni gelişme riskinin eşit olduğu kabul edilmektedir<sup>(75)</sup>. Kapalı sistem daha ucuz ve çevreyi kontamine etme riski düşüktür.

**Isı ve nem değiştirici filtreler:** Ventilatör devrelerinde sıvı birikimini önleyerek VIP gelişmesini önler. Sürekli değiştirilmesine gerek yoktur. 48 saatten fazla kullanılabilir.

## Farmakolojik Stratejiler

**Stres ülser profilaksisi:** Gastrik pH'nın düşmesi ile midede bakteriyel kolonizasyon artar. Sukralfat gastrik pH'yı etkilemeden kanamayı engeller. H<sub>2</sub> reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörlerine göre VIP görülme sıklığı bu ajan ile düşüktür<sup>(76)</sup>.

**Antibiyotik kullanımı:** Daha önceden antibiyotik kullanımı VIP için önemli bir risk faktörüdür. Uygunsuz antibiyotik kullanımı ile dirençli suşların gelişmesine dikkat edilmelidir. Antibiyotik dirençli nozokomiyal infeksiyonların önlenmesi için, gereksiz ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı önlenmelidir.

**Kombine antibiyotik tedavisi:** Çoklu infeksiyon etkeninden şüphelendiğinde kullanılabilir. Ancak kültür sonuçları ile desteklenmiyorsa antibiyotik dirençli mikroorganizmaların gelişmesi açısından gereksiz tedavinin uzatılmasından kaçınılmalıdır.

**Proflaktik antibiyotik tedavisi:** Aeresol şeklinde antibiyotik uygulanması ve selektif olarak gastrointestinal sistemin dekontaminasyonunun fayda sağlamadığı çalışmalar ile gösterilmiştir. VIP önlenmesi için geniş etki spektrumlu antibiyotikler ile proflaksi, dirençli suş gelişmesi açısından önerilmemektedir.

**Immunglobulin uygulanması:** Pahalı olması ve bazı yan etkiler dolayısıyla ile kullanımı sınırlı kalmıştır.





ve bazı yüksek riskli hasta grubunda kullanılabilir-mektedir.

**Aşılar:** Sadece *H. influenza* ve *S. pneumoniae*'ya karşı aşı mevcuttur. Hastaneden veya yoğun bakımından çıkışı planlanan hastalarda uygulanabilir.

## Kaynaklar

- 1- Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G.(1987) Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med*; 13: 342-346
- 2- Strausbaugh L. Nosocomial respiratory infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors.(2000) Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone;. p. 3020-3027.
- 3- American Thoracic Society. (1995)Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1711-1725.
- 4- Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, Gibert C.(1989) Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis*; 139: 877-884
- 5- Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C.(1998) Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*; 129: 433-440
- 6- Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. (1983)Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* ; 99: 293-298
- 7- Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. (1981)Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest*; 80: 254-258
- 8- Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, Gibert C. (1998)Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*; 157: 1165-1172
- 9- Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C.(1997) Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med*; 156: 1092-1098
- 10- Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, Merrer J, Herman B, Veber B, Fontaine A, et al .(2000) Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1942-1948
- 11- Baker AM, Meredith JW, Haponik EF.(1996) Pneumonia in intubated trauma patients. *Microbiology and outcomes*. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 343-349
- 12- Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, Celis R, Rodriguez-Roisin R. (1990)Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*; 142: 523-528
13. Stevens RM, Teres D, Skillman JJ, Feingold DS. Pneumonia in an intensive care unit. A 30-month experience. *Arch Intern Med* 134: 106-111
- 14- Bryan CS, Reynolds KL.(1974) Bacteremic nosocomial pneumonia. Analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 668-671
- 15- Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. (1995)The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 108: 1655-1662
- 16- Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas A, Rodriguez-Roisin R.(1994) Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 1545-1549
- 17- Timsit JF, Chevret S, Valcke J, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, Vaury P, Carlet J. (1996)Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 116-123.
- 18- Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C.(1996) Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 275: 866-869.
- 19- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. (1993)Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 94: 281-288
- 20- Craig CP, Connelly S.(1984) Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. *Am J Infect Control* 12: 233-238.
- 21- Antonelli M, Moro ML, Capelli O, De Blasi RA, D'Errico RR, Conti G, Bufi M, Gasparetto A. Risk factors for early onset pneumonia in trauma patients. *Chest* 105: 224-228.
- 22- Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Valles J, Rello J. (1994)Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest* 1997; 112: 1050-1054.
- 23- Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. (1993)Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 104: 1230-1235
- 24- Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C. (1998) Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 531-539
- 25- Dore P, Robert R, Grollier G, Rouffineau J, Lanquetot H, Charriere JM, Fauchere JL. (1996) Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1292-1298
- 26- Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, Pierrin G, Gouin F. (1996)Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 84: 280-287
- 27- Craven DE, Steger KA.(1996) Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in *Semin Respir Infect* 11: 32-53
- 28- Rello J, Torres A.(1996) Microbial causes of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Infect* 11: 24-31
- 29- D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A.(1998) Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 316: 1275-1285
- 30- Atherton ST, White DJ.(1978) Stomach as source of bacteria colonising respiratory tract during artificial ventilation. *Lancet* 2: 968-969
- 31- Hillman KM, Riordan T, O'Farrell SM, Tabaqchali S.(1982) Colonization of the gastric contents in critically ill patients. *Crit Care Med* 10: 444-447
- 32- Donowitz LG, Page MC, Mileur BL, Guenther SH.(1986) Alteration of normal gastric flora in critical care patients receiving antacid and cimetidine therapy. *Infect Control* 7: 23-26
- 33- Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chioloro R, Schaller MD, Perret C, Spinnler O, Blondel J, Siegrist H, et al .(1994) Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 120: 653-662



- 34- Mahul P, Auboyer C, Jospe R, Ros A, Guerin C, el Khouri Z, Galliez M, Dumont A, Gaudin O.(1992) Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 18: 20-25
- 35- Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R. (1995) Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 137-141
- 36- Brook AD, Sherman G, Malen J, Kollef MH.(2000) Early versus late tracheostomy in patients who require prolonged mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 9: 352-359
- 37- Lesnik I, Rappaport W, Fulginiti J, Witzke D. (1992) The role of early tracheostomy in blunt, multiple organ trauma. *Am Surg* 58: 346-349.
- 38- Rodriguez JL, Steinberg SM, Luchetti FA, Gibbons KJ, Taheri PA, Flint LM.(1990) Early tracheostomy for primary airway management in the surgical critical care setting. *Surgery* 108: 655-659
- 39- Niederman MS, Ferranti RD, Zeigler A, Merrill WW, Reynolds HY. (1984) Respiratory infection complicating long-term tracheostomy. The implication of persistent gram-negative tracheobronchial colonization. *Chest* 85: 39-44
- 40- El-Naggar M, Sadagopan S, Levine H, Kantor H, Collins VJ.(1976) Factors influencing choice between tracheostomy and prolonged translaryngeal intubation in acute respiratory failure: a prospective study. *Anesth Analg* 55: 195-201
- 41- Winterbauer RH, Durning RB, Barron E, McFadden MC. (1981) Aspirated nasogastric feeding solution detected by glucose strips. *Ann Intern Med* 95: 67-68
- 42- Metheny NA, Aud MA, Wunderlich RJ.(1999) A survey of bedside methods used to detect pulmonary aspiration of enteral formula in intubated tube-fed patients. *Am J Crit Care* 8: 160-167
- 43- Metheny NA, St John RE, Clouse RE.(1998) Measurement of glucose in tracheobronchial secretions to detect aspiration of enteral feedings. *Heart Lung* 27: 285-292
- 44- Strong RM, Condon SC, Solinger MR, Namihias BN, Ito-Wong LA, Leuty JE.(1992) Equal aspiration rates from postpylorus and intragastric-placed small-bore nasogastric feeding tubes: a randomized, prospective study. *J Parenter Enteral Nutr* 16: 59-63
- 45- Deppe SA, Kelly JW, Thoi LL, Chudy JH, Longfield RN, Ducey JP, Truwit CL, Antopol MR.(1990) Incidence of colonization, nosocomial pneumonia, and mortality in critically ill patients using a Trach Care closed-suction system versus an open-suction system: prospective, randomized study. *Crit Care Med* 18: 1389-1393
- 46- Martin C, Perrin G, Gevaudan MJ, Saux P, Gouin F.(1990) Heat and moisture exchangers and vaporizing humidifiers in the intensive care unit. *Chest* 97: 144-149
- 47- Roustan JP, Kienlen J, Aubas P, Aubas S, du Cailar J.(1992) Comparison of hydrophobic heat and moisture exchangers with heated humidifier during prolonged mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 18: 97-100
- 48- Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, Shapiro SD, Silver P, St John R, Trovillion E. (1997) Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest* 112: 765-773
- 49- Torres A, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, Gonzalez J, Rodriguez-Roisin R, Jimenez de Anta MT, Agusti Vidal A.(1989) Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 140:306-310.
- 50- Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. (1972) Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 77: 701-706
- 51- Hill JD, Ratliff JL, Parrott JC, Lamy M, Fallat RJ, Koeniger E, Yaeger EM, Whitmer G. (1976) Pulmonary pathology in acute respiratory insufficiency: lung biopsy as a diagnostic tool. *J Thorac Cardiovasc Surg* 71: 64-71
- 52- Marquette CH, Georges H, Wallet F, Ramon P, Saulnier F, Nevriere R, Mathieu D, Rime A, Tonnel AB. (1993) Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 148: 138-144
- 53- Baselski V. (1993) Microbiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 7: 331-357
- 54- Baselski VS, el-Torky M, Coalson JJ, Griffin JP.(1992) The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 102: 571S-579S
- 55- Corley DE, Kirtland SH, Winterbauer RH, Hammar SP, Dail DH, Bauermeister DE, Bolen JW.(1997) Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologists: analysis of a gold standard. *Chest* 112: 458-465
- 56- Pugin J, Auckenthaler R, Delaspre O, van Gessel E, Suter PM.(1992) Rapid diagnosis of gram negative pneumonia by assay of endotoxin in bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax* 47: 547-549
- 57- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Guiguet M, Trouillet JL, Domart Y, Pierre J, Gibert C. (1988) Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 138: 110-116
- 58- Niederman MS, Torres A, Summer W.(1994) Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 565-569
- 59- Duffo F, Debon R, Monneret G, et al.(2002) Alveolar and serum procalcitonin :diagnostic and prognostic value in ventilator associated pneumonia. *Anesthesiology* 96:74-9
- 60- Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, et al.(2002) Procalcitonin, C reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 8:93-100
- 61- Gibot S, Cravoisy A, Levy B, et al. (2004) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Eng J Med* 350:451-8
- 62- Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, et al. (2001) TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 410:1103-7
- 63- Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A.(1988) Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 93: 318-324
- 64- Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J.(1997) The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 196-200
- 65- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS(1999)) System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 27:520-532.
- 66- Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. (1999) Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 608-613
- 67- Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Hernandez C, Gonzalez J, Nicolas JM, Soto L. (1999) Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 188-198
- 68- Cardenosa Cendrero JA, Sole-Violan J, Bordes Benitez A, Noguera Catalan J, Arroyo Fernandez J, Saavedra Santana P, Rodriguez de Castro F. (1999) Role of different routes of



- tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 116:462-470.
- 69- Timsit JF, Cheval C, Gachot B, Bruneel F, Wolff M, Carlet J, Regnier B.(2001) Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 27: 640-647
- 70- Brun-Buisson C, Sollet JP, Schweich H, Briere S, Petit C.(1998) Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime / amikacin: a multicenter, randomized controlled trial. VAP Study Group. *Clin Infect Dis* 26: 346-354
- 71- Crouch Brewer S, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV Jr. (1996)Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 109:1019-1029.
- 72- Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR.(1989) Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 87: 540-546
- 73- EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. (1987)Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *N Engl J Med* 317:1692-1698.
- 74- Boyce JM, White RL, Spruill EY, et al.(1985) Cost effective application of the centers for disease control guideline for prevention of nosocomial pneumonia . *Am J Infect Control* 13:228-32
- 75- Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH,et al.(1994) Guideline for prevention of nosocomial pneumonia: The hospital infection control practices advisory committee, centers for disease control and prevention: *Infect Control Hosp Epidemiol* 15:587-627
- 76- Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. (1996)Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 275:308-314.