



Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Gram-Negatif Ventilatör İlişkili Pnömoniler#

Funda ELMAS UYSAL*, Özen KAÇMAZ BAŞOĞLU*, Bilgin ARDA**, Şöhret AYDEMİR***, Feza BACAĞOĞLU*

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, Anabilim Dalı,

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Anabilim Dalı,

*** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

Bu çalışma, Toraks Derneği 8. Yıllık Kongresi (Antalya, 2005)'nde, "Hastane Kökenli Pnömoniler" başlıklı Mini Sempozyum'da sunulmuştur.

Giriş: *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*, nonfermentatif gram-negatif bakterilerdir. Yoğun bakımlarda, özellikle invaziv mekanik ventilasyon (İMV) uygulanan hastalarda fırsatçı enfeksiyon etkenleridir.

Amaç: Solunumsal yoğun bakım ünitesi (YBÜ)nde *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'ye bağlı gelişen ventilatör ilişkili pnömoni (VIP)'nin; gelişim oranı, etkileyen faktörler ve prognoza katkısının araştırılması.

Çalışma Şekli: Prospektif, tek-merkezli.

Hastalar ve Yöntem: Yoğun bakım ünitemizde, 14 aylık bir dönemde, 48 saatten fazla İMV uygulanan ve klinik-laboratuvar-radyolojik olarak VIP düşünülen hastalar çalışmaya alınmıştır. Öncelikle endotrakeal aspirat, gerekirse bronkoalveoler lavaj (BAL) örneklerinin kantitatif incelemesi ile *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'ye bağlı olduğu gösterilen VIP hastaları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 26'sı *A. baumannii*, altısı *P. aeruginosa*'ya bağlı 32 VIP hastası [21'i erkek, yaş ortalaması 59 ± 17 , başvuruda; "Acute Physiologic Assess-

ment and Chronic Health Evaluation (APACHE)" II skoru ortalaması 23.4, PaO_2/FiO_2 ortalaması 215] alınmıştır. En sık yatış tanısı kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) alevlenmesi (%25) olup, 28 hastada eşlik eden hastalık ve yedi hastada immünsüpresyon mevcuttur. Çalışma grubumuzda; VIP gelişme süresi 7.5 ± 4.3 gün, YBÜ'de yatış süresi 29.7 ± 30.3 gün, tüm antibiyotiklere direnç oranı %46.9 ve mortalite oranı %37.5 olarak saptanmıştır. *A. baumannii*'ye bağlı VIP'te; sistemik kortikosteroid tedavi oranı daha fazla (%46.2'ye karşı 0; $p= 0.043$) ve mortalite oranı daha yüksek (%46.2'ye karşı 0; $p= 0.043$) iken, *P. aeruginosa*'ya bağlı VIP'te; fiberoptik bronkoskopi (FOB) kullanımı daha fazla (%66.7'ye karşı %3.8; $p= 0.002$), trakeostomi açılma oranı daha yüksek (%66.7'ye karşı %3.8; $p= 0.002$) ve YBÜ'de kalış süresi daha uzun (61.0 ± 42.5 'e karşı 22.4 ± 22.0 gün; $p= 0.003$) bulunmuştur. Tüm antibiyotiklere dirençli hastalarda ise; reentübasyon ve parenteral beslenme oranları daha yüksektir (sırasıyla $p= 0.043$ ve $p= 0.050$).

Sonuçlar: Yoğun bakım ünitemizde *A. baumannii*'ye bağlı VIP oranı artmaktadır. *Pseudomonas* ve

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Feza BACAĞOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları

Anabilim Dalı, 35100, Bornova-İZMİR

e-mail: dr.feza@superonline.com, fezabacakoglu@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 30.09.2005

Makalenin Kabul Tarihi: 22.06.2006

Acinetobacter türleri ile gelişen VIP'te antibiyotik direnci önemli olup, önceden antibiyotik kullanımı ve reentübasyon önde gelen risk faktörleridir. Başta entübasyon olmak üzere invaziv girişimlerin azaltılması ve uygun antibiyotik kullanma politikalarının belir-

lenmesi, dirençli patojenlerle VIP oranını ve mortalitesini azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, Ventilator ilişkili pnömoni, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Antibiyotik direnci.

Gram Negative Ventilator Associated Pneumonia in Respiratory Intensive Care Unit

Introduction: *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* are non-fermentative gram-negative bacilli. They are the causative agents of opportunistic infections in the intensive care units, especially in the patients treated with invasive mechanical ventilation (IMV).

Aim: Evaluation of the rate, affecting factors and prognosis of ventilator associated pneumonia (VAP) caused by *P. aeruginosa* and *A. baumannii* in respiratory intensive care unit (ICU).

Study Design: Prospective, single center.

Materials and Methods: During a 14-month period, the patients treated with IMV for more than 48 hours in our ICU and diagnosed as VAP by the clinical-laboratory and radiological features were enrolled in the study. The quantitative evaluation of endotracheal aspiration and if necessary, bronchoalveolar lavage materials were used in the diagnosis of patients with VAP caused by *P. aeruginosa* and *A. baumannii*.

Results: Thirty-two patients (21 males, mean age 59 ± 17 years, APACHE II score 23.4, PaO_2/FiO_2 215) with VAP were enrolled in the study, whereas 26 of them were related to *A. baumannii* and six were caused by *P. aeruginosa*. COPD exacerbation (25.0%) was the leading cause for hospitalization. There was co-morbidity in 28 patients and immunosuppression

in seven of them. The mean duration of VAP development was 7.5 ± 4.3 days and ICU stay was 29.7 ± 30.3 days in our study population. It was found that the rate of resistance to all antibiotics was 46.9% and mortality rate was 37.5%. The rate of systemic corticosteroid treatment was more (46.2% vs. 0, $p=0.043$) and mortality rate was higher (46.2% vs. 0, $p=0.043$) in VAP related to *A. baumannii*. The use of fiberoptic bronchoscopy (66.7% vs. 3.8%, $p=0.002$) and performing tracheotomy (66.7% vs. 3.8%, $p=0.002$) were higher and duration of ICU stay (61.0 ± 42.5 vs. 22.4 ± 22.0 days, $p=0.003$) was longer in VAP related to *P. aeruginosa*. The rates of re-intubations and parenteral feeding were significantly higher in patients with resistance to all antibiotics ($p=0.043$ and $p=0.050$, respectively).

Conclusion: The rate of VAP related to *A. baumannii* is increasing in our intensive care unit. The resistance to antibiotics is important in VAP caused by *P. aeruginosa* and *A. baumannii* and, previous use of antibiotics and re-intubation are the major risk factors. Less invasive procedures, especially intubation, and relevant antibiotic use will decrease the rates and mortality of VAP caused by resistant pathogens.

Key Words: Intensive care, Ventilator associated pneumonia, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, Antibiotic resistance.

Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP), entübasyon sırasında pnömonisi olmayan invaziv mekanik ventilasyon (İMV) desteğindeki hastalarda, endotrakeal entübasyondan en erken 48 saat sonra gelişen hastane kökenli pnömoni (HKP)'dir^[1]. Tüm entübe hastaların %9-27'sinde görülür^[2,3]. Gelişme riski, erken dönemde daha yüksektir. VIP epizodlarının yarısı, İMV'nin ilk dört günü içinde meydana gelir^[4]. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde hastane kökenli infeksiyonlardan ölüm nedenleri arasında birinci sırayı almakta olup, mortalite oranları %33-50 arasındadır^[5]. Yüksek mortalite

oranlarının nedenleri arasında, yüksek riskli ve potansiyel çoklu antibiyotik dirençli *Pseudomonas* ya da *Acinetobacter* türleri ile meydana gelen bakteremiler ve uygunsuz antibiyotik tedavisi yer almaktadır^[6,7].

VIP'ten sorumlu mikroorganizmalar, öncelikle bakteriyel patojenler, daha nadir olarak viral ya da fungal patojenler olmakla birlikte, polimikrobiyal de olabilir^[8-11]. En sık rastlanan bakteriyel patojenler, %75'e varan oranlarla aerobik gram-negatif basillerdir^[12]. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter ba-*

umannii, nonfermentatif gram-negatif bakterilerdir. Yoğun bakımlarda, başta İMV olmak üzere invaziv işlem uygulanan hastalarda, fırsatçı infeksiyon etkenleridir. Birçok antibiyotiğe doğal dirençlidirler. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı, çoğul dirençli türlerin ortaya çıkmasına yol açar^[13,14].

Bu prospektif çalışmada, kliniğimiz YBÜ'sünde *A. baumannii* ve *P. aeruginosa*'ya bağlı VİP gelişen hastalarda VİP'in; gelişim oranları, etkileyen faktörler ve prognoza katkıları araştırılmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Üniversitemiz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında bulunan sekiz yataklı solunumsal YBÜ'ye, Ekim 2003-Aralık 2004 tarihleri arasında yatırılan 164 hastanın 94'üne İMV uygulanmış ve bunlardan VİP gelişen 41 (%43.6) hasta değerlendirilmiştir. Çalışmaya, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa*'ya bağlı olduğu gösterilen toplam 32 gram-negatif VİP olgusu alınmıştır.

VİP tanısını değerlendirmek için; hastalara haftada iki kez akciğer grafisi çektirilmiş ve hemogram alınmış, trakeal sekresyonların artışı ve pürülansı yakından izlenmiştir. İnvaziv mekanik ventilasyon başladıktan en erken 48 saat sonra, akciğer grafisinde yeni ortaya çıkan ya da progresif gidişli infiltrasyon saptanan hastalarda, aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması durumunda klinik olarak VİP tanısı konulmuştur^[15]:

1. Ateş (> 38°C) veya hipotermi (< 36°C),
2. Lökositoz (> 10.000/mm³) veya lökopeni (< 4000/mm³),
3. Pürülan trakeal sekresyon varlığı.

VİP düşünülen bütün hastalarda; klinik pulmoner infeksiyon skoru (KPİS) hesaplanmış, C-reaktif protein (CRP) bakılmış ve alt solunum yolu örnekleme yapılmıştır^[16]. Alt solunum yolu örnekleme için, endotrakeal aspirasyon (ETA) kullanılmıştır. ETA; derin trakeal aspirasyon şeklinde korumalı olarak yapılmış, kantitatif değerlendirmede infeksiyon için sınır değer 10⁵ cfu/mL kabul edilmiştir. Tanı konulamayan ya da immünsüpresif hastalığı olanlara fiberoptik bronkoskopi (FOB) uygulanarak, bronkoalveoler lavaj (BAL) yapılmış ve kantitatif değerlendirmede infeksiyon için sınır değer 10⁴ cfu/mL olarak alınmıştır. Ateş yüksekliği olan hastaların tümünde, bakteremi varlığını göstermek amacıyla 30 dakika arayla

iki kez farklı venlerden hemokültür örneği elde edilmiştir.

Gram-negatif VİP olgularında, infeksiyon gelişimini etkileyen faktörler ve prognoza katkıları değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizler için ki-kare test ve Student's t-test kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin < 0.05 olması kabul edilmiştir.

BULGULAR

Yoğun bakım ünitemizde İMV uygulanan 94 hastanın 41 (%43.6)'inde VİP gelişmiş, sorumlu mikroorganizmanın *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* olduğu gösterilen 32 (%78.0)'si çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların; yaş ortalaması 59 ± 17, 21 (%65.6)'i erkek, en sık (%25) yatış nedeni kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) alevlenmesidir. Hastaların demografik özellikleri ve başvurudaki hastalık ciddiyet değerlendirmeleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve hastalık ciddiyet değerlendirmeleri.

Yaş (ortalama ± SD)	59 ± 17
Cinsiyet	
Erkek, n (%)	21 (%65.6)
Tanı (%)	
KOA	25
TKP	21.9
HKP	12.5
Aspirasyon pnömonisi	12.5
ARDS	6.3
Pulmoner emboli	6.3
Alveoler hemoraji	6.3
İAF	6.3
Bronşektazi	6.3
Ek hastalık (var-%)	87.5
İmmünsüpresyon (var-%)*	21.9
APACHE II ortalaması	23.4
PaO ₂ /FiO ₂ ortalaması	215

KOA: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, TKP: Toplum kökenli pnömoni, HKP: Hastane kökenli pnömoni, ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, İAF: İdiyopatik akciğer fibrozisi.

*İmmünsüpresyon nedenleri: Hematolojik malignite (dört olgu), bağ dokusu hastalığı (iki olgu), kronik böbrek yetmezliği (bir olgu).

Risk faktörleri ve kolaylaştırıcı faktörler değerlendirildiğinde; tümü ortalama 8.9 ± 6.8 gündür antibiyotik almakta olan hastaların, yaklaşık üçte birinde ortalama 6.7 ± 5.2 gündür sistemik kortikosteroid kullanımı ve reentübasyon varlığı saptanmıştır (Tablo 2).

VİP, İMV uygulamasının 7.5 ± 4.3 . gününde oluşmuştur. Çalışmaya alınan 32 hastaya ait solunum materyallerinin 26 (%81.3)'sında *A. baumannii*, 6 (%18.8)'sında *P. aeruginosa* üretilmiştir (Tablo 3).

Radyolojik değerlendirmede; 13 olguda tek akciğerde, 11 olguda her iki akciğerde olmak üzere, %75'inde birden fazla zon tutulumu izlenmiştir. Olguların %65'inde, alveoler patern saptanmıştır.

Ortalama YBÜ'de yatış süresi 29.7 ± 30.3 , ortalama hastanede yatış süresi 32.9 ± 30.1 gün bulunmuş, 12 (%37.5) hasta kaybedilmiştir. Hastaların VİP bulguları ve prognoza etkileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

İki ayrı mikroorganizmaya bağlı VİP hastalarının demografik özellikleri arasında fark saptanmamıştır (Tablo 5). *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* üreyen hastaların risk faktörleri, kolaylaştırıcı faktörleri ve bulguları karşılaştırıldı.

Tablo 2. Gram-negatif ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastalarda risk faktörleri ve kolaylaştırıcı faktörler.

KS tedavi (%)	37.5
FOB uygulaması (%)*	15.6
Santral kateter kullanımı (%)	9.4
Reentübasyon (%)	34.4
Trakeostomi (%)	15.6
Enteral beslenme (%)	81.3

KS: Sistemik kortikosteroid, FOB: Fiberoptik bronkoskopi.

* FOB uygulaması; beş olguda ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi için kolaylaştırıcı faktör olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3. Gram-negatif ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastalarda mikroorganizmaların üreme yerleri.

Mikroorganizma (n)	Üreme yeri	
	ETA	BAL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	24	2

ETA: Endotrakeal aspirasyon, BAL: Bronkoalveoler lavaj, FOB: Dört olguda ventilatör ilişkili pnömoni tanısı koymak için kullanılmıştır.

Tablo 4. Gram-negatif ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastaların infeksiyon bulguları ve prognoza etkileri.

VİP-İMV günü (ortalama \pm SD)	7.5 ± 4.3
VİP-KPİS (ortalama \pm SD)	7.7 ± 1.5
CRP (ortalama \pm SD)	8.4 ± 6.5
Bakteremi (%)	15.4
YB yatış süresi (ortalama gün \pm SD)	29.7 ± 30.3
Hospitalizasyon süresi (ortalama gün \pm SD)	32.9 ± 30.1
Sağkalım (%)	62.5

VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni, İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, KPİS: Klinik pulmoner infeksiyon skoru, CRP: C-reaktif protein, YB: Yoğun bakım.

Tablo 5. Gram-negatif ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	<i>P. aeruginosa</i> (n= 6)	<i>A. baumannii</i> (n= 26)
Yaş (ortalama \pm SD)	55 ± 11.7	60 ± 17.76
Cinsiyet		
Erkek (%)	66.7	65.4
Sigara alışkanlığı (%)	66.7	61.5
Akciğer hastalığı (%)	66.7	53.8
İmmünsüpresyon (%)	0	26.9

rıldığında; beslenme şekli, reentübasyon varlığı, İMV süresi, KPİS, radyolojik bulgular ve bakteremi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Ancak, *A. baumannii*'ye bağlı VİP'te; sistemik kortikosteroid kullanım oranı daha fazla (%46.2'ye karşı 0; $p= 0.043$) ve mortalite oranı daha yüksek (%46.2'ye karşı 0; $p= 0.043$) iken *P. aeruginosa*'ya bağlı VİP'te; FOB kullanma oranı daha fazla (%66.7'ye karşı %3.8; $p= 0.002$), trakeostomi açılma oranı daha yüksek (%66.7'ye karşı %3.8; $p= 0.002$) ve YBÜ'de kalış süresi daha uzun (61.0 ± 42.5 'e karşı 22.4 ± 22.0 gün; $p= 0.003$) bulunmuştur (Tablo 6).

Çalışmaya alınan hastaların 15 (%46.9)'ünde, E-test yöntemi (AB-Biodisc, İsveç) ile minimum inhibitör konstantrasyonu (MİK) değerleri çalışılan tüm antibiyotik gruplarına (aminoglikozid, kinolon, antipsödomonal penisilin, antipsödomonal sefalosporin, karbapenem) direnç saptanmıştır. *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* üreyen hastalar arasında, tüm antibiyotikle-

Tablo 6. Gram-negatif ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastaların risk faktörleri, kolaylaştırıcı faktörler ve bulgularının karşılaştırması.

	<i>P. aeruginosa</i> (n= 6)	<i>A. baumannii</i> (n= 26)	p
KS kullanımı (%)	-	46.2	0.043
FOB kullanımı (%)	66.7	3.8	0.002
Enteral beslenme (%)	100	76.9	> 0.05
Reentübasyon (%)	33	35	> 0.05
Trakeostomi (%)	66.7	3.8	0.002
İMV günü (ortalama ± SD)	8.7 ± 5.2	7.3 ± 4.1	> 0.05
KPİS (ortalama ± SD)	7.0 ± 3.3	7.8 ± 1.99	> 0.05
Bakteremi (%)	-	15	> 0.05
YB yatış süresi (ortalama gün ± SD)	61.0 ± 42.5	22.4 ± 22.0	0.003
Mortalite (%)	-	46.2	0.043

KS: Sistemik kortikosteroid, FOB: Fiberoptik bronkoskopi, İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, KPİS: Klinik pulmoner infeksiyon skoru, YB: Yoğun bakım.

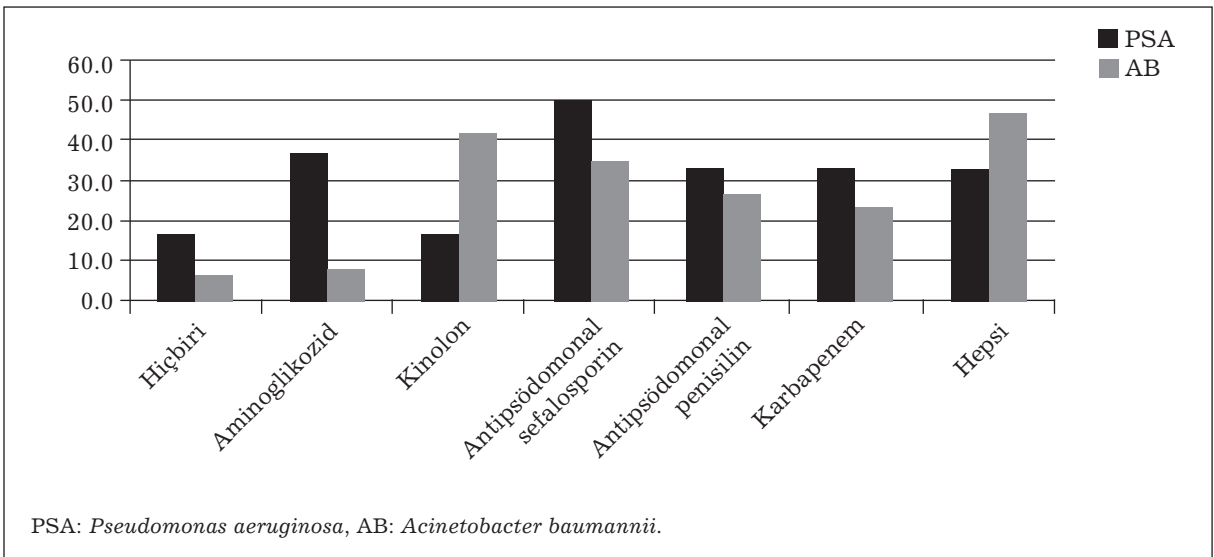
re direnç açısından fark bulunmamıştır. Tüm antibiyotiklere dirençli hastalar diğerleriyle karşılaştırıldığında; reentübasyon ve parenteral beslenme oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla %53.3'e karşı %17.6; p= 0.043 ve %33.3'e karşı %5.9; p= 0.050). *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* için antibiyotik direnç oranları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Çalışma süresince; dokuz olguda *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* dışı etkenlerle [sekiz olguda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), bir olguda *Klebsiella pneumoniae*

ae] VIP gelişmiştir. Bu olguların demografik özellikleri, VIP gelişimi için risk faktörleri ve kolaylaştırıcı faktörleri ile prognoza etkileri, Tablo 7'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, YB ünitemizde İMV uygulanan 94 hastanın 41'inde ortalama 7.5 ± 4.3 günde VIP gelişmiş, etken patojenin *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* olduğu gösterilen 32'si değerlendirilmeye alınmıştır. Yoğun bakım yatış süresi 30 gün, mortalite oranı %37.5 olarak saptanmıştır. *A. baumannii*'ye bağlı VIP'te; sistemik



Şekil 1. Gram-negatif ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastalarda etkene göre antibiyotik direnç oranları (%).

Tablo 7. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* dışı mikroorganizmalarla ventilatör ilişkili pnömone gelişen hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri ve kolaylaştırıcı faktörleri ile prognoza etkileri.

Yaş (ortalama ± SD)	69.0 ± 10.1
Cinsiyet	
Erkek, n (%)	3 (%33)
Tanı, n (%)	
KOAH	2 (%22)
TKP	1 (%11)
HKP	2 (%22)
ARDS	1 (%11)
KKY	2 (%22)
OHS	1 (%11)
Ek hastalık, n (%)	7 (%78)
İmmünsüpresyon, n (%)*	2 (%22)
Önceden AB tedavi, n (%)	2 (%22)
KS tedavi, n (%)	3 (%33)
FOB uygulaması, n (%)**	1 (%11)
Reentübasyon, n (%)	3 (%33)
Trakeostomi, n (%)	2 (%22)
YB yatış süresi (ortalama gün ± SD)	10.2 ± 9.1
Sağkalm, n (%)	6 (%67)

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, TKP: Toplum kökenli pnömone, HKP: Hastane kökenli pnömone, ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, OHS: Obezite hipoventilasyon sendromu, AB: Antibiyotik, KS: Sistemik kortikosteroid, FOB: Fiberoptik bronkoskopi, YB: Yoğun bakım.

* İmmünsüpresyon nedenleri: Hematolojik malignite (bir olgu), kronik böbrek yetmezliği (bir olgu).

** FOB uygulaması; bir olguda ventilatör ilişkili pnömone gelişimi için kolaylaştırıcı faktör olarak değerlendirilmiştir.

kortikosteroid kullanma ve mortalite oranları yüksek iken, *P. aeruginosa*'ya bağlı VIP'te; kolaylaştırıcı faktör olarak FOB kullanma ve trakeostomi açılma oranları daha sık, YBÜ'de kalış süresi uzun bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların yaklaşık yarısında, tüm antibiyotiklere direnç saptanmış olup, bu grupta; reentübasyon ve parenteral beslenme oranlarının yüksek olduğu gözlenmiştir.

Farklı VIP serilerinde *P. aeruginosa* insidansları, özellikle çalışma grubu ve antibiyotik kullanım süresine bağlı olarak %18-52 arasında değişmektedir^[17-20]. *A. baumannii*'ye bağlı VIP oranları daha da değişken olup, üç klasik seride %3.5-39 arasındadır^[12,21,22]. Deneyimin

en yüksek olduğu İspanya'da *A. baumannii*'nin sorumlu olduğu VIP oranları, 1990'lı yıllardan sonra artmaya başlamış, 1990 yılında %3.7 ile sekizinci sırada iken, 1996 yılında %13 ile ikinci sıraya yükselmiştir. Yoğun bakıma yatırılan hastalar hızla, *A. baumannii* ile kolonize olabildiklerinden, bu mikroorganizma gram-negatif MRSA olarak ifade edilmeye başlamıştır^[23]. "National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)" sisteminin son analizinde de; YBÜ'lerde *Acinetobacter* türleri ile ortaya çıkan pnömone insidansının 1986 yılında %4 iken 2003 yılında %7'ye çıktığı (p < 0.001) rapor edilmiştir^[24].

Ülkemiz verileri değerlendirildiğinde; HKP ve VIP olgularından izole edilen mikroorganizmaların %70-80'i gram-negatifdir^[25-27]. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili YBÜ'de; 18 aylık sürede VIP oranı %43.1 bulunmuş, olgulardan eşit oranda (%29.8) *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri izole edilmiştir^[15]. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Hastanesi Dahili ve Cerrahi YBÜ'lerinde üç yılda yürütülen çalışmada; 155 olguda 75 VIP atağı gelişmiş, %21.3'ünde *P. aeruginosa*, %10.7'sinde *Acinetobacter* türleri saptanmıştır^[28]. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel YBÜ'de; 1.5 yıllık sürede İMV uygulanan 225 olguda 51 VIP atağı ortaya çıkmış, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri için izolasyon oranları sırasıyla %31.4 ve %19.6 olarak bulunmuştur^[29]. Son olarak, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları Hastanesi YBÜ'de, altı aylık sürede 20 olgunun değerlendirildiği çalışmada ise; *Acinetobacter* türlerine bağlı VIP oranı (%63), *Pseudomonas* türlerine bağlı olanlardan (%25) yüksek bulunmuştur^[30]. YB ünitemizde dört yıl önce yürütülen çalışmada; 18 aylık sürede 38'i VIP olmak üzere 48 HKP olgusunun 15 (%31.3)'inde *P. aeruginosa* 10 (%20.8)'unda *A. baumannii* izole edilirken, bu çalışmada 14 aylık sürede 41 (%43.6) olguda VIP gelişmiş ve 26 (%63.4) olguda *A. baumannii*, 6 (%14.6) olguda *P. aeruginosa* saptanmıştır^[31]. Sonuçlarımızın, YBÜ'lerde *Acinetobacter* türleri ile pnömone sıklığındaki artışı yansıttığı düşünülmüştür.

Yoğun bakımda yatış ve İMV süresinin uzaması, reentübasyon ve trakeostomi uygulaması, önceden antibiyotik kullanımı ve enteral beslenme, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri ile VIP gelişmesine yol açan başlıca risk

faktörleri ve kolaylaştırıcı faktörlerdir^[32,33]. Entübasyon ve mekanik ventilasyon sırasında mikroorganizmalar, sırasıyla orofarenks ve endotrakeal tüp yüzeyinden trakea içine taşınabilir. Reentübasyonun da VIP riskini artırdığı gösterilmiştir^[19-22]. Çalışma grubumuzda reentübasyon oranı %34 olup, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri arasında fark bulunmamıştır. VIP gelişen olgularda, trakeostomi uygulama oranları yüksektir^[9,19]. Çalışmamızda, entübasyon süresi üç haftaya ulaşan beş (%15.6) hastaya trakeostomi açılmıştır. Pnömoni, ortalama 7.5 ± 4.3 günde geliştiğinden, trakeostomi VIP riskini arttırmamıştır. *P. aeruginosa*'ya bağlı VIP'te trakeostomi oranının yüksekliği, bu grupta eksitus olan hasta bulunmamasına bağlanmış ve trakeostominin uzamış mekanik ventilasyon uygulamasının sonucu olduğu düşünülmüştür. YBÜ'lerde kullanılan bronkoskopinin, VIP gelişimini anlamlı olarak kolaylaştırdığı gösterilmemiştir. Çalışma grubumuzda beş olguya başvurusunda, altta yatan hastalığın tanısı için FOB uygulanmıştır. *P. aeruginosa*'ya bağlı VIP'te FOB yapılma oranının yüksekliği (4/6= %66.7 karşılık 1/26= %3.8), bu gruptaki olgu sayısının azlığına bağlı olabilir. Enteral beslenme; gastrointestinal sistem (GİS) epitelinin korunmasına ve bakteriyel taşınmanın önlenmesine yardımcı olur, ama gastrik distansiyon, kolonizasyon, aspirasyon ve pnömoni gelişme riskini de artırır^[34]. Enteral beslenme uygulanan hastaların, 45°'lik açıyla yarı oturur pozisyonda izlenmesi, gastroözefageal reflü (GÖR) ve mikroaspirasyon, dolayısıyla da HKP gelişme riskini azaltır^[35]. Santral kateter uygulaması ve parenteral beslenme ise; fırsatçı mikroorganizmalar olarak funguslarla kolonizasyon ve infeksiyon riskini artırır^[36]. Çalışmamızda, *P. aeruginosa* üreyenlerin tamamına olmak üzere, olgularımızın %81.3'üne enteral beslenme uygulanmıştır.

İnvaziv mekanik ventilasyon süresi üç günden uzun olanlarda, VIP gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir^[22]. VIP gelişenlerde İMV süresi, gelişmeyenlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur^[3,19]. Çalışma grubumuzda, VIP gelişme süresi *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* için benzer olup, ortalama 7.5 ± 4.3 gündür. VIP, YBÜ ve hastanede yatış sürelerinin uzamasına yol açmaktadır. İki farklı çalışmada; VIP gelişen hastalar gelişmeyenlerle karşılaştırıldığın-

da, YBÜ'de yatış süresi (sırasıyla 19 güne karşı 5 gün ve 12 güne karşı 6 gün) ve hastanede kalış süresi (sırasıyla 28 güne karşı 12 gün ve 25 güne karşı 14 gün) anlamlı olarak uzun bulunmuştur^[3,19]. Çalışmamızda; YBÜ'de yatış süresi, gram-negatif VIP gelişen olgularda gelişmeyenlerden anlamlı olarak uzundur (29.7 ± 30.3'e karşı 11.3 ± 16.0 gün, p< 0.001). Yoğun bakım yatış süresinin, *P. aeruginosa*'ya bağlı VIP'te daha uzun bulunması, *A. baumannii*'ye bağlı VIP'te mortalite oranının daha yüksek olarak saptanmasına bağlı olabilir.

VIP'lerde genel mortalite oranları %24-71 arasında değişmektedir^[27]. Bazı çalışmalarda, VIP'te mortalite oranları anlamlı olarak artmış bulunurken (%37.2'ye karşı %8.5 ve %33'e karşı %19); bazılarında, VIP gelişenlerle gelişmeyenler arasında mortalite oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır^[22,37-39]. *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri ile gelişen VIP'lerde ise, mortalite oranları %90'lara ulaşmaktadır^[40]. Ülkemiz verileri gözden geçirildiğinde; VIP için mortalite oranları %24-87 arasındadır^[27-29,41]. Çalışmamızda; genel mortalite oranı %37.5 olup, *A. baumannii*'ye bağlı VIP'te anlamlı olarak daha yüksek (%46.2) bulunmuştur. Bu durum immünsüpresyon varlığı ile ilişkili olabilir. Çünkü çalışma grubunda yedi olguda immünsüpresyon olup, tümünde *A. baumannii* üremiştir. *P. aeruginosa*'ya bağlı VIP'te eksitus olan hasta bulunmaması ise, olgu sayısının azlığına bağlanmıştır.

P. aeruginosa ve *A. baumannii*'nin de aralarında bulunduğu potansiyel dirençli bakterilerle VIP gelişme oranı, uzamış İMV süresi ve önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur^[42]. Özellikle spesifik kolaylaştırıcı faktörlerin tanımlandığı *A. baumannii*'ye karşı antibiyotik direnci giderek artmaktadır^[43]. 1997-2000 yılları arasında 11 Avrupa ülkesinde yürütülen MYSTIC Programı Türkiye verilerine göre; *Acinetobacter* türlerinde direnç oranları, imipenem için %38 ve meropenem için %34 olup, piperasilin-tazobaktam-seftazidim-siprofloksasin dirençleri %80'in üzerindedir^[44]. Çalışmamızda; gram-negatif VIP olgularımızın %46.9'unda tüm antibiyotiklere direnç saptanmıştır. Bu olgularda, önceden antibiyotik kullanma süresi daha uzun olmakla birlikte (11.3 ± 9.1'e karşı 6.8 ± 2.8 gün), aradaki fark

istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.060$). Antibiyotik direnç oranları; aminoglikozidler için %12.5, kinolonlar için %37.5, antipsödomonal penisilinler için %28.1, antipsödomonal sefalosporinler için %37.5 ve karbapenemler için %25.0'tir. Kinolonlar dışında, aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da *P. aeruginosa*'da direnç oranları daha yüksektir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bu çalışmada sadece, yüksek riskli ve potansiyel dirençli gram-negatif mikroorganizmalarla gelişen VİP olguları değerlendirilmiştir. Olgu sayısı az olup, kontrol grubu da bulunmamaktadır. Bu nedenlerle risk faktör analizleri de yapılmamıştır. Bunun yanı sıra, genel olarak VİP gelişimini etkileyen faktörlerin belirlenmesine yönelik olarak, infeksiyon gelişen olgularla gelişmeyen olgular karşılaştırılmamıştır.

Sonuç olarak; solunumsal YB ünitemizde, 14 aylık sürede VİP gelişme oranı %43.6 olup, olgularımızın %78'inden *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* sorumludur. VİP, YBÜ'de yatış süresini anlamlı olarak uzatmaktadır. Birimizde *A. baumannii*'ye bağlı VİP oranı artmaktadır. *A. baumannii*'ye bağlı VİP'te mortalite oranı %46.2 ile diğer VİP olgularından yüksektir. *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri ile gelişen VİP'te antibiyotik direnci önemli bir sorun olup, önceden antibiyotik kullanımı ve reentübasyon önde gelen risk faktörleridir. Genel infeksiyon kontrol önlemleri yanı sıra, özellikle noninvaziv mekanik ventilasyon uygulamaları sayesinde entübasyon ile reentübasyon girişimlerinin azaltılması ve uygun antibiyotik tedavilerinin yeterli süre kullanılması, dirençli patojenlerle VİP oranını ve dolayısıyla hastane mortalite ve giderlerini azaltacaktır.

KAYNAKLAR

- 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 and Crit Care Med 2005;171:388-416.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-54.
- Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. Chest 2002;122:2115-21.
- Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patient. Ann Intern Med 1998;129:433-40.
- 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;274:639-44.
- 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;104:1230-5.
- Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Kenan SP, Brun-Buisson C. Canadian Critical Trials Group. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1249-56.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:867-903.
- Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia: A multivariate analysis of risk and prognosis. Chest 1988;93:318-24.
- Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia: New perspectives on an old disease. Chest 1995;108:1-16.
- Lim WS, Macfarlane JT. A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. Eur Respir J 2001;18:362-8.
- Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. Am Rev Respir Dis 1989;139:877-84.
- French GL, Philips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. In: Mayhall CG (ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996;980-99.
- Gales AC, Jones RN, Turnidge J, Rennie R, Ruppel R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: Occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. Clin Infect Dis 2001(Suppl 2);32:146-55.
- Aybar M, Topeli A. Dahili yoğun bakım ünitesinde ventilatör ilişkili pnömoni epidemiyolojisi. Yoğun Bakım Dergisi 2001;1:41-6.
- Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic 'blind' bronchoalveolar lavage fluid. Am Rev Respir Dis 1991;143:1121-9.
- Erbay RH, Yalçın AN, Zencir M, Serin S, Atalay H. Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish University Hospital's In-

- tensive Care Unit: A case control study. BMC Pulmonary Medicine 2004;4:3.
18. Pawar M, Matha Y, Khurana P, et al. Ventilator-associated pneumonia: Incidence, risk factors, outcome, and microbiology. J Cardiothorac Vasc Anesth 2003;17:22-8.
 19. Kollef MH, Harz BV, Prentice D, et al. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. Chest 1997;112:765-73.
 20. Meyancı G, Öz H, Mamal TM. Mekanik ventilasyon uygulaması sırasında gelişen nozokomiyal pnömoniler. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 1999;3:214-20.
 21. Rello J, Quintana E, Ausina V, et al. Incidence, etiology and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Chest 1991;100:439-44.
 22. Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1990;142:523-8.
 23. Rello J. *Acinetobacter pneumoniae* infections in the ICU. Chest 2005;115:1226-9.
 24. Gaynes R, Edwards JR, and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis 2005;41:848-54.
 25. Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H ve ark. Yoğun bakım biriminde ventilatör ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. Klimik Dergisi 1996;9:6-9.
 26. Leblebicioğlu H, Nas Y, Günaydın M ve ark. Yoğun bakım servisindeki hastalardan izole edilen gram-negatif patojenlerin beta-laktam antibiyotiklere direnç durumu. Klimik Dergisi 1996;9:10-2.
 27. Biberöglü K. Ventilatör ilişkili pnömoni. Yoğun Bakım Dergisi 2001;1:98-105.
 28. Karacan O, Altaş O, Savaş Ş ve ark. Yoğun bakım ünitelerimizdeki alt solunum yolu infeksiyonları: 3 yıllık analiz. Yoğun Bakım Dergisi 2004;4:61-8.
 29. Yılmaz G, Çaylan R, Ulusoy H ve ark. Yoğun bakım ünitesinde izlenen ventilatörle ilişkili pnömonilerin değerlendirilmesi. Yoğun Bakım Dergisi 2004;4:131-7.
 30. Karaca S, Çırak K, Halilçolar H. Ventilatör ilişkili pnömoni tamsında derin trakeal aspirat ve bronko-alveoler lavaj örneklerinin kantitatif kültürlerinin sonuçları ve karşılaştırılması. Solunum 2005;7:13-7.
 31. Öktem S, Özol D, Toros A, Bacakoğlu F, Özhan MH. Hastane kökenli ağır pnömonilerde prognostik faktörler. Yoğun Bakım Dergisi 2003;3:194-9.
 32. Sümerkan B. Yoğun bakım ünitesinde gram-negatif mikroorganizmalar ve direnç sorunu. Yoğun Bakım Dergisi 2003;3:129-34.
 33. Biberöglü K. Yoğun bakım ünitesi infeksiyonları, risk faktörleri, epidemiyoloji ve korunma. Flora 1997;2:79-84.
 34. İbrahim EH, Mehringer L, Prentice D, et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: Results of a clinical trial. J Parenter Enteral Nutr 2002;26:174-81.
 35. Cook DJ, Meade MO, Hand LE, McMullin JP. Toward understanding evidence uptake: Semirecumbency for pneumonia prevention. Crit Care Med 2002;30:1472-7.
 36. Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. Curr Opin Infect Dis 2003;16:533-7.
 37. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. JAMA 1993;270:1965-70.
 38. Kollef MH, Shapiro SD, Fraser VJ, et al. Mechanical ventilation with or without 7-day circuit changes. Ann Intern Med 1995;123:168-74.
 39. Draculovic MB, Torres A, Bauer TT, et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: A randomised trial. Lancet 1999;354:1851-8.
 40. Craven PE. Epidemiology of ventilator associated pneumonia. Chest 2000;117:186-7.
 41. Kaynar H, Yılmaz N, Sağlam L ve ark. Hastane kökenli pnömoni olgularında etkenler ve antibiyotik duyarlılıkları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2004;52:333-40.
 42. Trouillet JL, Chastre J, Vaunat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:531-9.
 43. Vidaur L, Gonzalo S, Rodriguez AH, Rello J. Clinical approach to the patient with suspected ventilator-associated pneumonia. Respir Care 2005;50:965-74.
 44. Turner PJ, Greenhalgh JM. MYSTIC Study Group (Europe): The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997-2000. Clin Microbiol Infect 2003;9:563-7.