

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ İLE GASTROÖZOFAGEAL
REFLÜ VE TRAKEABRONŞİAL ASPIRASYON ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. Ege ALTAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA-2012

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ İLE GASTROÖZOFAGEAL
REFLÜ VE TRAKEABRONŞİYAL ASPIRASYON ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. Ege ALTAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Arzu Topeli İskit
Prof. Dr. Bülent Sivri**

**ANKARA
2012**

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlarım Sayın *Prof. Dr. Arzu Topeli İskit* ve *Prof. Dr. Bülent Sivri* çalışma süresince gerekli bilimsel zemini hazırlamış, araştırmanın tüm aşamalarında her türlü desteği koşulsuz sağlamışlardır. Kendilerine teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın yapımında büyük emekleri olan *Doç. Dr. İncilay Sinici*, *Uzm. Dr. Özgür Harmancı* ve *Uzm. Dr. Ebru Ortaç*'a teşekkür ederim.

Çalışmanın istatistiksel analizinin yapılmasında yardımcı olan *Uzm. Dr. Deniz Taşcı*'ya teşekkür ederim.

Ayrıca nöroloji yoğun bakım ünitesi sorumlusu *Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu*'na, nöroloji ile dahiliye yoğun bakım ekibine ve endoskopi ekibine çalışma boyunca verdikleri destek için teşekkür ederim.

Bu süreçte yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım *Hasan Kürşat Akcan*, *Gülden Sayılan* ve *Beril Türkoğlu*'na teşekkür ederim.

Son olarak beni bu tezi yazabilecek günlere getiren ve desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Dr. Ege ALTAN Ventilatör ilişkili pnömoni ile gastroözofageal reflü ilişkisinin özofageal intraluminal elektriksel impedans/pH metre ölçümü ve solunum yolu sekresyonlarında pepsin düzeyi ölçümü ile incelenmesi. İç Hastalıkları uzmanlık tezi olarak hazırlanmıştır. Ankara, 2012.

Giriş: Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) patogenezinde gastroözofageal reflü (GÖR) ve gastrik materyalin mikroaspirasyonu önemli bir sorundur. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalarda reflü mayisinin özelliklerinin VİP gelişimine etkisi net olarak bilinmemektedir.

Amaç: Bu çalışmada entübe hastalarda GÖR ile VİP arasındaki ilişkinin incelenmesi için GÖR'ün proksimal yayılımı ve kimyasal özelliklerinin tanımlanması ve gastropulmoner mikroaspirasyon arasındaki ilişkinin aydınlatılması hedeflendi.

Metod: YBÜ'de pnömoni dışı nedenlerle entübe olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 3. gün derin trakeal aspirasyon (DTA) yapılarak pepsin düzeyi ölçümü yapıldı ve kombine özofageal intraluminal elektriksel impedans/pHmetre kateteri yerleştirildi. Elde edilen impedans/pH değerleri ve pepsin düzeyi açısından VİP olanlar ile olmayanlar arasındaki farklar incelendi.

Bulgular: VİP olan hastalarda proksimal reflü ve proksimal zayıf asidik reflü VİP olmayanlara göre sıklığı ((7 (2 - 14) ; 3,5 (0 - 8) (p=0,003). 4,5 (2 - 9) ; 2 (0 - 4) (p=0,006)). Pepsin düzeyleri ile zayıf asidik reflü sıklığı arasında bir korelasyon gözlemlendi (r=0,615 , p=0,004). Pepsin düzeyleri ile toplam proksimal reflü ve proksimal zayıf asidik reflü arasında bir korelasyon gözlemlendi (r=0,489 , p=0,029 ; r=0,651 , p=0,002). PaO₂/FiO₂ oranı ile pepsin düzeyleri ve proksimal zayıf asidik reflü arasında negatif bir korelasyon gözlemlendi (r=- 0,585 , p=0,007 ; r=- 0,620 , p=0,004).

Sonuçlar: GÖR'ün, özellikle zayıf asidik reflünün proksimal yayılımı VİP olan hastalarda VİP olmayanlara göre daha sıklıktır ve bu durum bir gastropulmoner mikroaspirasyon göstergesi olan DTA'da pepsin düzeyi ile ilişkilidir. Ayrıca entübe hastalarda GÖR'ün, solunum fonksiyonları ile negatif korele olduğu gözükmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Ventilatör ilişkili pnömoni, Gastroözofageal reflü, pHmetre, İmpedans, Pepsin, Aspirasyon

ABSTRACT

ALTAN E. Ventilator associated pneumonia and gastroesophageal reflux assessed by esophageal intraluminal impedance/pHmetry and pepsin measurement in respiratory secretions

Background: Gastroesophageal reflux (GER) and microaspiration of gastric contents has been proposed as an important mechanism in the pathogenesis of ventilator associated pneumonia (VAP) but properties of GER in intensive care unit (ICU) and how these effect VAP is not completely elucidated.

Aim: This study aims to assess the association between GER and VAP by defining the proximal extension and chemical properties of GER and its association with gastropulmonary microaspiration in intubated patients.

Methods: Intubated patients in ICU were included in this study. Patients who had pneumonia at the time of intubation or who were diagnosed with pneumonia during the first 48 hours after intubation were excluded. Pepsin measurements were made on samples obtained by deep tracheal aspiration (DTA) and a combined esophageal intraluminal impedance/pHmetry catheters were placed. Impedance/pH values and pepsin levels were compared between VAP and nonVAP patients.

Results: VAP patients had more proximal reflux ((7 (2 – 14) vs. 3,5 (0 – 8)) (p=0,003). Proximal weakly acidic reflux was more common in VAP patients (4,5 (2 - 9) vs 2 (0 - 4) (p=0,006). Pepsin levels in DTA samples were correlated with total weakly acidic reflux (r=0,615 , p=0,004) Pepsin levels were also correlated with total proximal and proximal weakly acidic reflux(r=0,489 , p=0,029 ; r=0,651 , p=0,002). PaO₂/FiO₂ ratio was negatively correlated with both pepsin levels and proximal weakly acidic reflux (r= - 0,585 , p=0,007 ; r=- 0,620 , p=0,004).

Conclusion: Proximal extension of GER, especially proximal weakly acidic reflux, was more common among VAP patients and this was associated with pepsin levels in DTAs as a marker of gastropulmonary microaspiration. GER also seems to be negatively correlated with respiratory function in intubated patients.

Key Words: Ventilator associated pneumonia, Gastroesophageal reflux, pHmetry, Impedance, Pepsin

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanımı	4
2.2 Ventilatör İlişkili Pnömoninin Sıklığı ve Önemi	7
2.3 Ventilatör İlişkili Pnömoni Etiyolojisi.....	8
2.4 Ventilatör İlişkili Pnömonide Patofizyoloji	9
2.4.1 Sağlıklı Erişkinlerde Solunum Yolu Enfeksiyonların Engellenmesinde Rol Oynayan Korunma Mekanizmaları	9
2.4.2 Ventilatör İlişkili Pnömoni Patogenezinde Mikroaspirasyon	10
2.4.3 Kritik Hastalık Sürecinde Gastropulmoner Mikroaspirasyonun Saptanması ...	13
2.5 Gastroözofageal Reflünün Tanımlanması için Kombine Özofageal İntraluminal Elektriksel İmpedans/pHmetre	14
2.5.1 Özofageal İntraluminal Elektriksel İmpedansın Çalışma Prensipleri	17
2.5.2 Kombine Özofageal İntraluminal Elektriksel İmpedans/pHmetre ile Elde Edilen Değerler.....	17
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	21
3.1 Araştırmanın etik yönü.....	24
3.2 İstatistiksel Analiz.....	24
4.BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR	53
EKLER.....	65
EK-1 APACHE II	65
EK-1 APACHE II (devamı).....	66

KISALTMALAR

VİP	Ventilatör ilişkili pnömoni
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi
DTA	Derin trakeal aspirasyon
GÖR	Gastroözofageal reflü
AKG	Arter kan gazı
ÜÖS	Üst özofagus sfinkteri
AÖS	Alt özofagus sfinkteri
BAL	Bronkoalveoler lavaj
HELİCS kriterleri	Denetleme yoluyla Enfeksiyon Kontrolü için Avrupa'da Hastaneler arası Bağlantı (<i>Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance</i>) kriterleri
ARDS	Akut sıkıntılı solunum sendromu
PaO₂	Arteriyel kanda parsiyel oksijen basıncı
FiO₂	İnspiryum havasında oksijen yüzdesi
NIMV	Non invazif mekanik ventilasyon
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ETT	Endotrakeal tüp
GİS	Gastrointestinal sistem
H₂RB	Histamin ₂ reseptör blokörü
PPI	Proton pompa inhibitörü
DGER	Duodenogastroözofageal reflü
ELISA	Enzime bağlı immunosorban tetkik

APACHE II skoru Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) skoru II

PEEP Pozitif ekspiryum sonu basıncı

ATS Amerikan Torakik Cemiyeti

SVO Serebrovaskuler olay

KOAH Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KKY Konjestif kalp yetmezliği

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. HELİCS Kriterleri.....	5
Tablo 2.2. Kombine özofageal intraluminal elektriksel impedans/pH metre ölçümünde reflü sıklığı için üst sınır değerler	20
Tablo 2.3. Kombine özofageal intraluminal elektriksel impedans/pH metre ölçümünde bolus ve asit maruziyeti için üst sınır değerler.....	20
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.....	25
Tablo 4.2. Hastaların demografik özelliklerinin VİP olan ve olmayan hastalarda karşılaştırması	29
Tablo 4.3. Klinik bulgular, impedans/pH değerleri ve pepsin düzeyi.....	37
Tablo 4.4. Pepsin düzeyi ile impedans/pH değerlerinin korelasyon tablosu.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Kombine elektriksel impedans/pH kateterinin özofagus içerisinde yerleşimi.....	15
Şekil 2.2. Yutkunma ve proksimal sıvı reflünün impedans kanallarında görünümü.....	15
Şekil 2.3. Reflünün kimyasal özelliklerine göre tanımlanması.....	16
Şekil 2.4. Temizleme zamanları.....	19
Şekil 3.1. 24 saatlik bir hasta kaydı.....	23
Şekil 3.2. 24 saatlik kaydın 3 dakikalık dilimi.....	23
Şekil 4.1. Tüm hastalarda gözlenen reflü olaylarının dağılımı.....	28
Şekil 4.2. Ventilatör ilişkili pnömoni olan ve olmayan hastalarda yoğun bakım ünitesinde kalma süresi.....	31
Şekil 4.3. Ventilatör ilişkili pnömoni olan ve olmayan hastalarda ventilatör ihtiyacı.....	32
Şekil 4.4. Ventilatör ilişkili pnömoni olan ve olmayan hastalarda 24 saatte gözlenen proksimal reflü sıklığı.....	34
Şekil 4.5. Ventilatör ilişkili pnömoni olan ve olmayan hastalarda 24 saatte gözlenen proksimal zayıf asidik reflü sıklığı.....	35
Şekil 4.6. Pepsin düzeyi ile zayıf asidik reflü arasındaki korelasyon.....	38
Şekil 4.7. Pepsin düzeyi ile toplam proksimal reflü sıklığı arasındaki korelasyon...	39
Şekil 4.8. Pepsin düzeyi ile proksimal zayıf asidik reflü sıklığı arasındaki korelasyon.....	40
Şekil 4.9. PaO ₂ /FiO ₂ oranı ile pepsin düzeyi arasındaki negatif korelasyon.....	42
Şekil 4.10. PaO ₂ /FiO ₂ oranı ile proksimal zayıf asidik reflü sıklığı arasındaki negatif korelasyon.....	43

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), ventilatöre bağlandıktan 48 saat sonrasında yeni gelişen alt solunum yolu enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır.¹ VİP , yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) en sık karşılaşılan nozokomiyal enfeksiyonlardan biridir ve önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.² VİP patogenezi halen tartışmalı bir konu olmakla beraber bu konuda yapılan araştırmaların sonucu olarak geliştirilen VİP'i engellemeye yönelik uygulamalar, bu hastalığın insidansında belirgin azalmalar sağlamaktadır.^{1, 3, 4}

Vokal kordlardan itibaren hem solunum hem de sindirim yolağı normalde bakteriler ile yoğun olarak kolonizedir. Sağlıklı yetişkinler uyku sırasında sıklıkla bu bölgenin sekresyonlarını aspire ederler; ancak buna rağmen alt solunum yolları sterildir. Alt solunum yollarını kolonizasyondan/enfeksiyondan korunması için anatomik havayolu bariyerleri, öksürük refleksi, mukus ve mukosilyer temizleme önemlidir. Üst havayollarının silyalı mukoza örtüsü bronş ağacına ulaşan, partikül ve mikroorganizmaların buradan çıkarılmasında rol alır. Mukosilyer temizleme, havayolu sekresyonlarının doğası, yeterli silyer aktivite ve etkin öksürük refleksinin varlığı ile ilişkilidir. Terminal bronşiolerde ise selüler ve humoral bağışıklık sistemi, antijen sunumu yapan hücreler, immunglobulinler ve komplemanlar gibi opsoninler, bağışıklık sistemine etki eden sitokinler, makrofajların fagositoz yeteneğini kolaylaştırarak konak savunmasını sağlar. Mekanik olarak ventile edilen hastaların konak savunma mekanizmaları birçok noktada azalır. Kritik hastalık ve malnütrisyon, bağışıklık sistemini zayıflatır. En önemlisi endotrakeal entübasyon öksürme refleksinin ve mukosilyer temizleme etkinliğini azaltır, trakea epitelini zedeler ve alt havayollarına direkt bir giriş yolu sağlar.⁵

Mekanik olarak ventile edilen hastalarda orofarengeal flora hızla değişir. 48 travma hastasında yapılmış bir çalışmada YBÜ'ye kabul sırasında hastaların *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumonia* ile kolonize olan orofarengal aspiratlarının hızla enterik gram negatif basiller ve

Pseudomonas aureginosa ile değiştiğini göstermiştir.⁶ Bu kolonizasyon daha sonra trakeobronşial kolonizasyon riskini belirgin olarak arttırmaktadır.⁶ Klorheksidin ile oral dekontaminasyon bu kolonizasyonu kısmen engelleyerek VİP insidansını azaltmaktadır.³

VİP patogeneğinde diğer bir önemli sorun gastrik materyalin trakeobronşial ağaca mikroaspirasyonudur.⁷ Bu sorun hem mide muhteviyatının kimyasal özellikleri hem de midenin kritik hastalık döneminde bakteriyel kolonizasyon için rezervuar haline dönüşmesi nedeniyle önemlidir.⁸ Gastrik materyalin mikroaspirasyonu ile ilgili kritik hastalarda yapılmış en önemli çalışmalardan birinde mekanik ventilatöre bağlı 360 kritik hastada yapılan derin takeal aspirasyon (DTA) materyalinde pepsin düzey ölçümleri ile VİP arasındaki ilişki incelenmiş ve VİP olan hastalarda pepsin pozitif aspirasyon sayısının fazla olduğu gösterilmiştir.⁷ Bu alışma, pepsin mide kaynaklı bir enzim olduğundan; gastropulmoner mikroaspirasyon ile VİP ilişkisini gösterir niteliktedir. 24 pediatrik hastada özofageal pHmetre ile yapılan bir diğer çalışma mekanik ventilatöre bağlı hastalarda gastroözofageal reflünün(GR) VİP olan hastalarda, VİP olmayan hastalara kıyasla daha sık görüldüğünü belirtmiştir.⁹ Ayrıca aynı çalışmada asit reflünün, VİP için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür. Ancak asit reflünün VİP açısından önemli olduğunu vurgulayan bu çalışma daha önce stres ulser profilaksisi ile gastrik alkalinizasyon; buna bağlı gelişen bakteriyel kolonizasyon ve VİP arasında korelasyon olduğunu gösteren daha eski araştırmalar ile çelişir niteliktedir.⁸

alışmalar, kritik olmayan hastalarda GR’n ekstrazofageal semptomları ile asit olmayan reflü arasında ilişkiye işaret etmektedir.¹⁰ Ancak kritik hastalık sürecinde reflü mayisinin proksimal yayılımı ve kimyasal özellikleri ile VİP ilişkisinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır.

Kombine zofageal intaluminal elektriksel impedans/pHmetre GR tanısında yalnızca pHmetreye kıyasla üstünlükleri bulunan yeni bir yöntemdir.¹¹ İmpedans lümü reflünün gaz, sıvı,gaz/sıvı mikst ayrımını yapabildiği gibi, asidik olmayan reflünün saptanmasında pH ölçümüne göre daha başarılıdır ve reflü materyalinin

özofagusta yükseldiği noktayı gösterebilmektedir.¹²⁻¹⁴

Bu çalışmada kombine özofageal intraluminal elektriksel impedans/pH ölçümü ile değerlendirildiğinde VIP olan hastalarda, olmayan hastalara kıyasla reflü mayisinin özofagus içerisinde daha yüksek seviyelere yükseldiği hipotezi test edilmiş ve reflü mayisinin kimyasal ve fiziksel özellikleri değerlendirilmiştir. Ayrıca DTA'da, normal şartlarda yalnızca mide içerisinde tespit edilen bir enzim olan pepsin ölçümü de yapılarak, söz konusu reflü mayisinin havayollarına aspirasyonu değerlendirilerek, impedans/pH değerleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya Temmuz – Ağustos 2012'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi dahiliye ve nöroloji YBÜ'de yatan ve pnömoni dışı nedenlerle entübe olan hastalar dahil edilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanımı

2005 yılında yayımlanan Amerikan Torakik Cemiyeti'nin (ATS) konsensüs konferansında VİP, ventilatöre bağlandıktan 48-72 saat sonrasında yeni gelişen alt solunum yolu enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır.¹ Fakat; VİP'te tanı kriterleri halen tartışmalı bir konudur. Akciğer grafisinde yeni gelişen veya progresif olarak artan opasite ile beraber en az iki klinik kriterin (38°C üzerinde ateş, lökositoz veya lökopeni, pürülan solunum yolu sekresyonları) gözlenmesi halinde VİP için antibiyoterapi başlanması önerilmiştir.¹ Bu kriterler içerisinde oksijenizasyon belirteçlerinin bulunmaması dikkat çekicidir ancak yine arter kan gazının (AKG) değerlendirilmesi önerilmiştir.¹ Ayrıca özellikle kritik hastalarda klinik bulguların özgüllüğünün az olması¹⁵ ve gözlemciler arası değişkenliğin fazla olması¹⁶ nedeniyle antibiyoterapi öncesinde alt solunum yollarından mikrobiyolojik örnek alınması; hem tanının desteklenmesi hem de patojenin antibiyotik duyarlılığına göre terapinin düzenlenmesi için önem arz etmektedir.^{1, 15} Postmortem çalışmalar yalnızca klinik kriterlerin kullanılmasının %30-35 yalancı negatif ve %20-25 yalancı pozitifliğe yol açacağını göstermektedir.¹⁷ Mikrobiyolojik kanıt için örnek temininde DTA kullanıldığında da duyarlılık %59-69, özgüllük ise %75-95 arasında değişmektedir.¹⁸ Örnek temini için invazif bir yöntem olan bronkoskopi ile alınan bronkoalveoler lavaj (BAL), korumalı fırçalama ile alınan örnekler veya kör alınan 'mini BAL' da kullanılabilir. Bu yöntemlerin DTA'ya kıyasla trakeobronşit ve trakeal kolonizasyon ile pnömoni ayrımını daha iyi yaptığı düşünülmektedir.¹⁵ Ancak invazif yöntemlerin üstünlüğü konusunda tartışma devam etmektedir ve DTA'ya göre mortaliteyi azaltmadığı görülmektedir.^{19, 20} Sonuç olarak invazif olarak bakteriyolojik örnek temininin diyagnostik kesinliği arttırmadığı düşünülmektedir.^{20, 21}

Avrupa'da kullanılan Denetleme yoluyla Enfeksiyon Kontrolü için Avrupa'da Hastaneler arası Bağlantı (Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance) (HELICS) kriterleri VİP'i mekanik ventilasyonun başlangıcından 48 saat sonra gelişen pnömoni olarak tanımlar. Ayrıca VİP teşhisinde klinik ve

radlyolojik kriterlere ek olarak, mikrobiyolojik kanıt için kullanılan yönteme göre 5 grup kodu tanımlamaktadır. Ancak mikrobiyolojik kanıt aranması gerektiğini belirtmekte ve bunun için kantitatif yöntemlerin kullanıldığı PN1, 2 ve 3 kodlu yaklaşımlarının kullanılmasını önermektedir.²² Bu gruplar tablo 2.1’de özetlenmektedir.

Tablo 2.1. HELİCS Kriterleri

Radyoloji	Semptom ve bulgular
<ul style="list-style-type: none"> • Altta yatan akciğer veya kalp hastalığı yoksa bir akciğer grafisinde veya bilgisayarlı tomografide; • eğer altta yatan akciğer veya kalp hastalığı varsa ardışık iki akciğer grafisinde veya bilgisayarlı tomografide pnömoni düşündüren görünüm 	<p><i>Aşağıdakilerden <u>en az biri</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Başka bir neden olmaksızın ateş ($>38^{\circ}\text{C}$) • Lökopeni ($<4000/\text{mm}$) veya lökositoz ($>12,000/\text{mm}$) <p><i>Aşağıdakilerden <u>en az biri</u> veya eğer yalnızca klinik kriterler kullanılıyorsa (PN4 ve PN5) <u>en az ikisi</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Yeni gelişen balgam veya balgam karakterinde (renk, kıvam, koku, sıklık) değişiklik • ksrk, dispne ya da takipne • Oskültasyonda pnömoniye işaret eden sesler (ral ve bronşiyal solunum sesleri), ronkus, wheezing • Gaz değişiminde kötüleşme (O_2 desaturasyonu, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 240$, oksijen ihtiyacında veya ventilasyon desteği ihtiyacında artış)

Tablo 2.1. HELİCS Kriterleri (devamı)

+ Kullanılan mikrobiyolojik yöntemlere göre 5 grup tanımlanmıştır:	
PN1	<ul style="list-style-type: none"> • Direkt mikroskopide BAL ile elde edilen hücrelerin \geq % 5' inde intraselüler bakteri gözlenmesi veya en az kontamine alt solunum yolu örneğinde pozitif kantitatif kültür; <ul style="list-style-type: none"> ◦ BAL ile $\geq 10^4$ cfu/mL ◦ Korumalı fırça ile $\geq 10^3$ cfu/mL ◦ Distal korumalı aspirat/mini-BAL ile $\geq 10^3$ cfu/mL
PN2	<ul style="list-style-type: none"> • Muhtemel kontamine örnek ile pozitif kantitatif kültür: <ul style="list-style-type: none"> ◦ DTA ile $\geq 10^6$ cfu/mL
PN3	<ul style="list-style-type: none"> • Başka bir nedene bağlı olmayan pozitif kan kültürü • Plevral sıvı da pozitif üreme • Pozitif iğne aspirasyonu ile plevral veya pulmoner abse • Histopatolojik değerlendirmede pnömoniye dair kanıt gözlenmesi • Virüsler veya özellikle mikroorganizmalar (Legionella, Aspergillus, Mycobacteria, Mycoplasma, Pneumocystis carinii) • için pozitif değerlendirme: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Solunum sekresyonlarında viral antijen veya antikorların gözlenmesi ◦ Bronşiyal sekresyonlarda veya dokuda direkt mikroskopi ile direkt gözlem veya pozitif kültür ◦ Serokonversiyon (örn: influenza virüsleri, Legionella, Chlamidia) ◦ İdrarda lejyonella antijeni (Legionella)
PN4	<ul style="list-style-type: none"> • Pozitif balgam kültürü veya kalitatif alt solunum yolu örneği
PN5	<ul style="list-style-type: none"> • Mikrobiyolojik kanıt yok

Oksijenizasyonun değerlendirilmesi için farklı yöntemler kullanılabilir ancak akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) tanısında akciğerde gaz değişiminin göstergesi olarak kullanılan PaO₂/FiO₂ oranının²³ VİP tanısı, takibi ve prognozunda önemi gösterilmiştir.²⁴⁻²⁶

2.2 Ventilatör İlişkili Pnömoninin Sıklığı ve Önemi

VİP ventilatöre bağlı hastalarda en sık nozokomiyal enfeksiyonlardan biridir.²⁷ VİP, YBÜ'deki tüm enfeksiyonların % 25'inden sorumludur ve kullanılan antibiyotiklerin yarısı VİP için kullanılmaktadır.^{28, 29} YBÜ'de VİP sıklığı %5 ile %67 arasında değişmektedir.^{30, 31} Entübe hastalarda ise %8 ile %28 arasında değişen oranlar bildirilmektedir.^{32, 33} Özellikle entübasyon, noninvazif mekanik ventilasyona (NIMV) kıyasla VİP riskini arttırmaktadır^{4, 34} ve VİP gelişimi entübasyon süresi ile ilişkilidir. Örneğin bir çalışmada VİP, entübasyonun 5. gününde hastaların %5'inde görülürken 30. günde hastaların %68,8'inde görülmüştür.³⁵ VİP ile mekanik ventilasyon süresi arasındaki bu ilişki nedeniyle VİP'in epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalarda, özellikle VİP prevalansından bahsederken mekanik ventilasyona bağlı geçirilen gün sayısı ile tanımlar yapılmaktadır. 173 YBÜ'nün katıldığı 2010 yılında yayınlanmış uluslararası bir araştırma, VİP sıklığını 1000 ventilatör günü için 13,6 vaka olarak belirtmiştir. Özellikle travma YBÜ'de bu sayı 51.7'ye kadar yükselmektedir.³⁶ Türkiye'de yapılmış bir çalışmada VİP, dahiliye YBÜ'ye yatan hastalarda 1000 ventilatör günü için 37.6 vaka gözlenmiştir.³⁷ Çok merkezli bir çalışmada da Türkiye'de VİP'in 1000 ventilatör günü için 12 ile 45.8 vaka arasında değiştiği gösterilmiştir.³⁸

VİP önemli bir mortalite kaynağıdır ve yetişkin YBÜ'de fatalite oranları %20 ile %50 arasında gözlenmektedir; özellikle çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar sorumlu olduğunda bu oran %70'e ulaşabilmektedir.^{1, 39, 40} Bir araştırma VİP olan hastalarda, olmayanlara kıyasla mortalite riskinin iki kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir.²⁷ Yalnızca VİP'e atfedilebilir mortalitenin ise % 5,8 ile % 45 arasında olduğu bildirilmektedir.^{39, 41-48} Bir VİP atağı YBÜ'de kalma süresini ortalama olarak

4,3 ile 6,1 gün arasında uzatmaktadır.^{31, 39} Bu durumun sağlık harcamalarında belirgin bir artışa yol açtığı bilinmektedir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde(ABD) VİP vakası başına yaklaşık 5000 ile 40 000 dolar arasında ek sağlık harcaması ortaya çıktığı bilinmektedir.^{27, 31, 49, 50} Türkiye'de yapılmış bir çalışmada ise VİP'in yol açtığı ek sağlık harcamasının yaklaşık 6000 dolar olduğu belirtilmiştir.⁵¹ Yine Türkiye'de yapılmış bir diğer çalışmada da VİP'in yaklaşık 4000 avro ek sağlık harcamasına yol açtığı bildirilmiştir.³⁷

2.3 Ventilator İlişkili Pnömoni Etiyolojisi

Kritik hastalarda gram negatif basillerle enfeksiyonlar oldukça sıktır.¹ Türkiye'de yapılmış çok merkezli bir çalışmada VİP'ten sorumlu mikroorganizmaların %72.2'si gram negatif basillerdir ve bunlar içerisinde *Acinetobacter baumannii* (%37) en sık izole edilen mikroorganizmadır. Bu çalışmada sıklıkla izole edilen diğer gram negatif basiller; *Pseudomonas aureginosa*, *Enterobacter türleri*, *Escherischia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve diğer *Pseudomonas türleridir*.⁵² Bu sonuçlar Türkiye dışında yapılmış çalışmalarla da benzeşmektedir.¹ Gram pozitif mikroorganizmalar, özellikle *Staphylococcus aureus* sıklıkla izole edilmektedir. Yine polimikrobiyal enfeksiyonların da sık olduğu bildirilmektedir.¹

Bazı çalışmalar özellikle mikroorganizmalar için risk faktörlerini belirlemeye çalışmıştır. Örneğin bir çalışma beyin cerrahisi, kafa travması ve yüksek volümlü aspirasyonun *Acinetobacter baumannii*'nin neden olduğu VİP için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir.⁵³ Ventilatorde geçirilen gün sayısı ve VİP öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalar için risk faktörü olarak öne çıkmaktadır.^{1, 54-56} Ancak antibiyotik kullanımı ile ilgili çelişkili sonuçlar da bildirilmektedir.⁵⁷

Ventilatöre bağlandıktan sonra geçen gün sayısına göre; ilk 2 gün ile 4 gün arasında gelişen VİP erken başlangıçlı; 5. gün ve sonrasında gelişen VİP ise geç başlangıçlı olarak iki ayrı grupta tanımlanmaktadır. Geç başlangıçlı VİP'te çoklu ilaç dirençli mikroorganizmaların sık olduğu belirtilmektedir.¹ Erken başlangıçlı VİP'te

ise *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'nin sık olduğu söylenmektedir.¹ Yine de iki grup arasında fark gösteremeyen çalışmalar da mevcuttur.^{58 59} Belki çoklu ilaç direnci olan etiyolojik ajanlar için VİP öncesi hastanede kalma süresi ve antibiyotik kullanımının ventilatör gününe göre daha önemli olabileceği söylenebilir.⁵⁹

Lejyonella türleri, anaeroblar, mantarlar ve virüsler de potansiyel olarak VİP etiyolojisinde rol oynayabilmektedir; ancak aerob gram negatif basillere ve gram pozitif koklara göre daha nadir oldukları düşünülmektedir.¹

2.4 Ventilatör İlişkili Pnömonide Patofizyoloji

2.4.1 Sağlıklı Erişkinlerde Solunum Yolu Enfeksiyonların Engellenmesinde Rol Oynayan Korunma Mekanizmaları

Pnömoni normal şartlarda steril olan alt solunum yolu ve akciğer parankiminin, patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu ve sonrasında saldırısı sonucu oluşur.⁶⁰ Sağlıklı erişkinlerde solunum yollarını koruyan birçok mekanizma bulunmaktadır. Yutkunma ve aspirasyon riski olan durumlarda gerçek ve yalancı vokal kıvrımlar havayolunu tamamen kapatabilmektedir. Beraberinde epiglottis larinksin üzerine doğru kıvrılarak sıvı ve katıların trakeaya girişine engel olmaktadır.⁶⁰ Öksürük refleksi de aspirasyona karşı mekanik savunmada önemlidir.³⁰ Bu anatomik bariyerleri aşarak alt solunum yollarına girebilen mikroorganizmalar burada trakeobronşial sekresyonları, mukosilyer aktiviteyi, ayrıca humoral immüniteyi ve makrofajlar ile nötrofillerden oluşan ikili bir fagositik sistemi aşmak durumundadır.³⁰

Normal şartlarda bu savunma mekanizmaları pnömoni oluşumunu engellemede yeterlidir. Pnömoninin oluşabilmesi için konak savunma mekanizmalarında bir sorun olması, mikroorganizmanın virulansının veya mikrobiyal ekimin fazla olması gerekmektedir.³⁰

2.4.2 Ventilatör İlişkili Pnömoni Patogenezinde Mikroaspirasyon

Bakteriyemi ve VİP arasında ilişkinin nadir olması VİP gelişiminde hematojen yayılımın öneminin az olduğunu göstermektedir.³⁰ Endotrakeal tüp (ETT) balonunun çevresinden aspirasyon, bakterilerin trakeaya girişinde en önemli yoldur.¹ Araştırmacılar VİP teriminin hastalığın patofizyolojisi konusunda bir yanılsamaya yol açtığını ve aslında hastalıktan asıl sorumlunun entübasyon olduğunu, dolayısıyla entübasyon ilişkili pnömoni tanımlamasının daha doğru olacağını belirtmektedir.^{5, 61} Entübasyon ve mekanik ventilasyon VİP sıklığını 6 ile 21 kat arttırmaktadır.¹ ETT balonunun dış çeperi, trakeanın iç çeperinden geniştir. Bu sayede balonun trakea duvarına daha az basınç uygulaması sağlanır ve trakeanın zarar görmesi engellenir. Ancak şişirildiğinde trakea içerisine sığabilmesi için bu düşük basınçlı, büyük hacimli balonun üzerinde kıvrımlar/katlantılar ve oluklar oluşmaktadır.⁶² ETT balonunun üzerinde biriken sekresyonlar, ETT balonu ile trakea duvarı arasında oluşan bu olukların arasından geçerek kolonizan bakterilerin steril alt solunum yollarına geçişine neden olur ve böylece VİP riskini artırır.⁶³⁻⁶⁵ Bunu engellemek için subglottik sekresyonların dışarıya aspire edilmesine olanak veren ETT'ler ile VİP gelişiminde azalma bildirilmiştir.^{66, 67} ETT balon basıncının 20 cmH₂O üzerinde tutulması ve öksürük refleksini baskılayan sedatif ve parolitik ajanların kullanımının kısıtlanması önerilen diğer stratejilerdir.¹ Yine ETT üzerinde biyofilm oluşturarak buraya tutunan bakterilerin aspirasyonu da önemli bir sorundur.⁶⁸⁻⁷⁰ Nitekim biyofilm oluşumunu önleyen ETT'ler ile solunum yollarının kolonizasyonu ve VİP sıklığı azaltılabilmektedir.^{71, 72}

Subglottik sekresyonlar yoluyla aspire edilen bakterilerin kaynağı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Orofaringeal ve dental kolonizasyon en önemli kaynaklardır.^{73, 74} Buralardaki kolonizasyonun VİP gelişimi ile ilişkili olduğu^{75, 76} ve özellikle orofaringeal kolonizasyonun VİP gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{6, 77} Ayrıca çeşitli konsantrasyonlarda (%0,12; %0,2 ve %2) klorheksidin solusyonları ile oral dekontaminasyonun VİP sıklığını azaltmada başarılı olduğunu gösteren bir metaanaliz orafaringeal kolonizasyonun önemini desteklemektedir.⁷⁸

Özetle ETT balonu çevresinden alt solunum yollarına mikroaspirasyonun VİP ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar oldukça fazladır ve ETT'nin patojen bakteriler için alt solunum yollarına direkt bir giriş sağladığı düşünülmektedir. Bu aspirasyonun kaynağı orofarengal sekresyonlar veya GÖR ile hipofarenkse ulaşan mide muhteviyatı olabilir. Yukarıda belirtildiği üzere bu sekresyonlarda bulunan mikroorganizmaların kaynağı olarak orofaringeal kolonizasyondan sıklıkla bahsedilmektedir. Gastrik alkalinizasyon sonucu midede bakteriyel kolonizasyon ve beraberinde gelişen gastropulmoner mikroaspirasyon öne çıkan teorilerden bir diğeridir.⁷ Ayrıca bakteriyel kolonizasyondan bağımsız olarak VİP gelişiminde gastropulmoner reflü, hem mide içeriğinin kimyasal yapısı nedeniyle hem de mide içeriğinin proinflamatuvar özelliği nedeniyle de VİP için önemlidir.⁷⁹ Üstelik mide içeriği ile beraber duodenal içeriğinde pilor kanalından mideye ve oradan da özofagusu reflüsü (duodenogastroözofageal reflü (DGER)) mümkündür ve safra içeren bu sıvının zedeleyici etkisi hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.⁸⁰ Bir başka çalışma da YBÜ'deki hastalarda safra asitlerinin solunum yollarında saptanabildiğini göstermiştir. Aynı çalışma safra asitlerinin VİP olan hastalarda daha yüksek konsantrasyonlarda gözlemlendiğini göstermiş ve DGER'in bir göstergesi olarak kullanılabileceğini önermiştir.⁸¹ Yine bu çalışmada safra asitlerinin nötrofilik inflamasyonda rol oynadığı ve erken steroid tedavisi ile bu etkinin baskılanabileceği belirtilmiştir.

Sağlıklı erişkinlerde midenin asidik ortamı bakteriyel kolonizasyonu engellemektedir. Ancak kritik hastalarda stres ülser profilaksisi için kullanılan ilaçlar, sürekli enteral beslenme gibi girişimler ve kritik hastalığın doğası gereği gelişen aklorhidri gastrik pH'nın yükselmesine ve bakteriyel çoğalma için uygun ortamın oluşmasına neden olmaktadır.⁸²⁻⁸⁵ Böylece midenin bir bakteriyel rezervuar haline geldiğini, bakteri yükü fazla olan mide muhteviyatının yatay pozisyonun da kolaylaştırıcı etkisi ile özofagusu ve hipofarinkse ulaştığı ve sonrasında oluşan trakeobronşial aspirasyonunun VİP'e yol açtığına işaret eden çalışmalar mevcuttur.⁸⁶⁻

⁸⁸ Bu verilerden hareketle, YBÜ'de yatan hastaların, vücudun üst kısmının 30-45° arasına getirildiği yarı yatar pozisyonda tutulması önerilmiştir.¹ Bu pozisyonun amacı; GÖR'ün engellenmesi ve böylece midede çoğalan patojenlerin trakeobronşial

aspirasyonunun engellemesidir.⁸⁹ Gerçekten de yarı yatar pozisyon ile yatay pozisyon karşılaştırıldığında VİP sıklığında üçte bir oranında azalma bildirilmiştir.⁹⁰

Gastrik alkalinizasyonun azaltılabilmesi için stres ülser profilaksisinde mide asiditesine etkisi olmayan sükralfat kullanımı değerlendirilmiştir. Ancak Histamin₂ reseptör blokörü (H₂RB), mide asidini nötralize eden anti-asit tedaviler ve sükralfat tedavisi ile karşılaştıran çalışmalarda sükralfat lehine sonuçlar yayınlansa da⁹¹⁻⁹³, iki büyük randomize kontrollü çalışmada bu etki kanıtlanamamıştır.^{94,95} Ayrıca sükralfat ile gastrointestinal (GİS) kanama daha sıktır.⁹⁵ 2012 yılında yapılmış bir metaanalizde sükralfat lehine sonuçlar yayınlandıysa da, araştırmacılar bu konuda daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmiştir.⁹⁶ Buna karşın H₂RB'ye kıyasla daha kuvvetli asit baskılayıcı etkisi olan ve dolayısıyla daha belirgin gastrik alkalinizasyona neden olan proton pompa inhibitörü (PPI) ile H₂RB tedavisini karşılaştıran retrospektif bir çalışma H₂RB ile tedaviye kıyasla PPI ile tedavinin nozokomiyal pnömoni insidansını arttırdığını göstermiş ve PPI'nin nozokomiyal pnömoni için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmiştir.⁹⁷ Bu çalışma PPI tedavisinin toplumdan kazanılmış pnömoni için risk artışına neden olduğunu gösteren çalışmalarla da örtüşmektedir.⁹⁸

Enteral beslenmenin de VİP sıklığını arttırdığı gösterilmiştir.⁹⁰ Bu artışın nedeninin gastropulmoner mikroaspirasyonda artışa bağlı olduğu düşünülmektedir.⁹⁹ Özellikle nazogastrik yoldan enteral beslenme sırasında gastropulmoner aspirasyonu arttırmamak için postpilorik beslenme yöntemi tercih edilmektedir. Her ne kadar çalışmalar VİP gelişimi açısından nazogastrik beslenmeye üstünlüğünü net olarak gösteremediyse de; bir metaanalizde postpilorik beslenmenin VİP riskini azalttığı gözlenmiştir.¹⁰⁰ Ancak postpilorik veya nazogastrik olmasından bağımsız olarak enteral beslenme tüplerinin alt özofagus sfinkterinin içerisinden geçerek GÖR'ü arttırdığı gösterilmiştir.¹⁰¹ Bu etki özellikle kalınlığı fazla olan tüplerde belirgindir ve bu yüzden daha ince beslenme tüpleri önerilmektedir.¹⁰² Ayrıca bir çalışma erken gastrostominin özellikle kafa travması ve inme geçirmiş hastalarda VİP'i engellediğini belirtmiştir.¹⁰³

Bir çalışma YBÜ’de yatan tüm hastalarda, özellikle sedatif ajan kullanımında özofageal motilitenin baskılandığına dikkat çekmiştir ve bu durumun gastropulmoner mikroaspirasyonu arttırabileceğini belirtmiştir.¹⁰⁴ Yine YBÜ’de yatan hastalarda mide boşalmasının yavaşlamasının GÖR’ü arttırabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^{105, 106} YBÜ’de sık karşılaşılan bir durum olan hipergliseminde mide boşalmasını yavaşlatabileceği ve VİP gelişimine katkısı olabileceği düşünülmektedir ancak bu konuda net kanıtlar bulunmamaktadır.^{1, 107}

2.4.3 Kritik Hastalık Sürecinde Gastropulmoner

Mikroaspirasyonun Saptanması

Gastropulmoner mikroaspirasyonun belirlenmesinde kullanılabilen çeşitli yöntemler arasında özellikle üçü öne çıkmaktadır.¹⁰⁸ Bunlardan ilki enteral ürünlerin içerisine metilen mavisi katılmasıdır. Bu işlem sonrasında mavi boyalı trakeal sekresyonların gözlenmesi aspirasyon tanısında kullanılmıştır ancak bu yöntemin yeteri kadar duyarlılığı olmadığı, aspirasyonun miktarı konusunda yeterli bilgi vermediği ve hastaya zarar verme potansiyeli olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁸

Teknesyum99m sülfür kolloidin enteral ürünlerin içerisine karıştırılması sonrasında sintigrafik olarak ya da trakeal aspiratlarda radyoaktivite ölçümü ile gözlenmesi bir diğer yöntemdir.¹⁰⁸ Gerçekten bu radyoaktif maddenin önce orofarinkste gözlenmesi proksimal yayılımı olan GÖR’e işaret ederken, orofarinksten sonra trakeal sekresyonlarda gözlenmesi gastropulmoner mikroaspirasyonun tanısının konmasına olanak verir.¹⁰⁹ Ne yazık ki, hastaların nükleer tıp bölümlerine götürülmesini gerektirmesi, ölçümün uzun sürmesi ve radyasyon maruziyeti bu yöntemin kullanılabilirliğini azaltmaktadır.¹⁰⁸

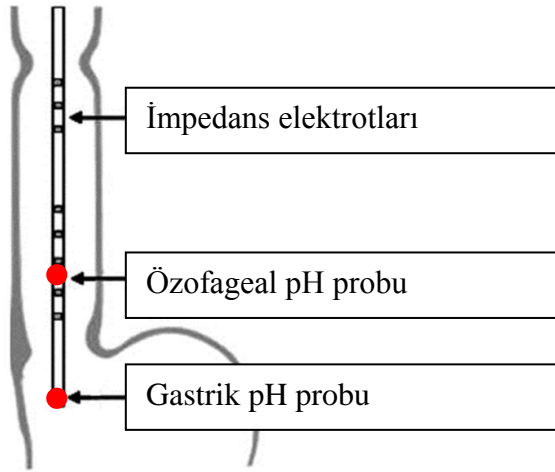
Diğer bir yöntem ise solunum sekresyonlarında pepsin bakılmasıdır. Normalde yalnızca midede üretilen bu enzimin alt solunum yolunda bulunmasının gastropulmoner mikroaspirasyona işaret ettiği belirtilmektedir.¹⁰⁸ Pepsin ölçümünde enzime bağlı immunosorban tetkik (ELISA) kullanılması, enzimin antijenik belirteçlerinin sağlam kalması şartıyla akciğerin alkalin ortamında hızla

parçalanmasının etkisini azaltır.¹¹⁰ Yine de aspirasyondan sonra geçen zamana bağlı olarak saptanabilen konsantrasyonun azaldığı hayvan deneylerinde gözlenmiştir.¹¹¹ Bu yöntem ile ölçülen trakeal sekresyonlarda pepsin düzeylerinin VİP olan hastalarda olmayanlara kıyasla daha sıklıkla saptandığı gösterilmiştir.⁷

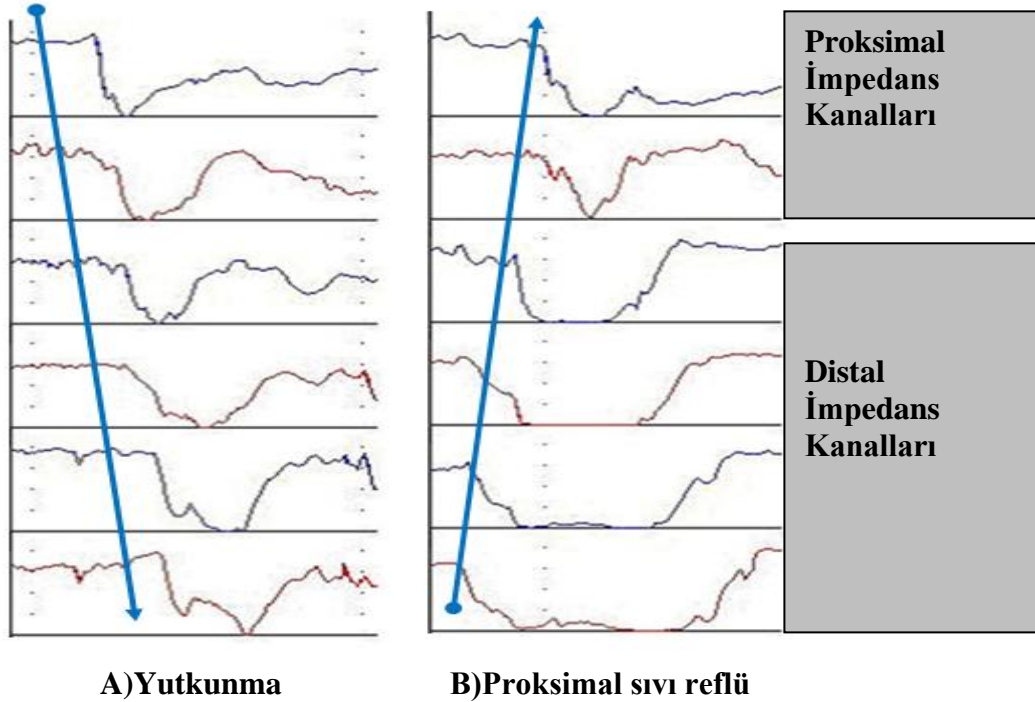
Ancak solunum yollarında mide içeriğinin saptandığı bu çalışmalarda, gastropulmoner mikroaspirasyona neden olan GÖR direkt olarak değil, bu olayın sonucu değerlendirilmektedir. Bu nedenle YBÜ'deki hastalarda GÖR'ün özelliklerini tanımlayan ve VİP gelişimi ile ilişkisini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5 Gastroözofageal Reflünün Tanımlanması için Kombine Özofageal İntرالuminal Elektriksel İmpedans/pHmetre

GÖR tanısında pHmetre yerini kombine özofageal intraluminal elektriksel impedans/pHmetre ölçümüne bırakmaktadır.^{112, 113} Bu yöntem impedans kanallarının özofagusta yerleşimi sayesinde bolusun özofagus içerisinde hareketini ve seviyesini de tanımlamaktadır(Şekil 2.1). Bu özelliği peristaltik hareketler ile proksimalden distale doğru anterograd hareket eden tükürük/yutkunma, yiyecekler ile distalden proksimale retrograd hareket eden GÖR'ün ayrımını yapabilmesini de sağlar (Şekil 2.2).¹¹⁴ Ayrıca pHmetre yalnızca pH'nın 4'ün altına düşmesi halinde reflüyü tanıyabilirken;¹¹⁵ özofageal intraluminal elektriksel impedans asidik-zayıf asidik-nonasidik karakterine bakmaksızın lümen içerisinde bolus varlığını algılar.¹¹ İmpedans, pHmetre ile kombine edildiğinde impedans kanallarınca algılanan bu bolusun/reflünün asit, zayıf asidik veya nonasit reflü olarak sınıflanmasına olanak verir (Şekil 2.3).¹¹⁶ Gaz ile sıvı ayrımını yapabilmesi impedans ölçümünün bir diğer üstünlüğüdür ve bu özelliği aerofaji sendromu ile geçirmenin patofizyolojisinin aydınlatılmasında önemlidir.^{117, 118}



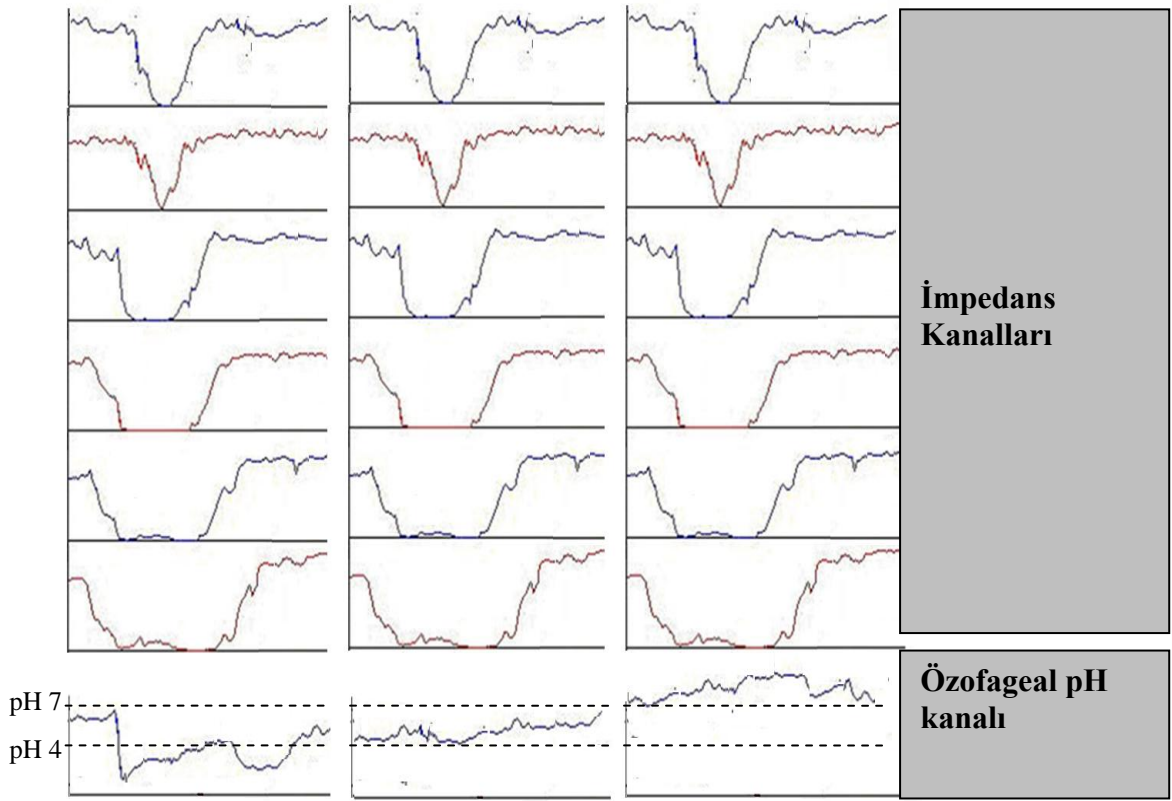
Şekil 2.1. Kombine elektriksel impedans/pH kateterinin özofagus içerisinde yerleşimi



Şekil 2.2. Yutkunma ve proksimal sıvı reflünün impedans kanallarında görünümü

A) Yutkunma: Anterograd (proksimalden distale doğru) ilerleyen sıvı bolus ;

B) Proksimal sıvı reflü: Retrograd (distalden proksimale doğru) ilerleyen ve proksimal impedans kanallarına ulaşan sıvı bolus



A)Asit reflü B)Zayıf asidik reflü C)Nonasit reflü

Şekil 2.3. Reflünün kimyasal özelliklerine göre tanımlanması **A)** Asit reflü; **B)** Zayıf asidik reflü **C)** Nonasit reflü

Özellikle asit baskılayıcı tedavi ile sağlanan gastrik alkalinizasyon pHmetrenin tanıyabildiği asidik reflünün azalmasına yol açmaktadır.¹¹⁹ Asit baskılayıcı tedavi mide asidini baskılama konusunda oldukça başarılıyken, hastaların yaklaşık %50'sinde reflü semptomları devam etmektedir.¹²⁰ PPI cevapsız GÖR hastalarının bir kısmında sorumlunun zayıf asidik ve nonasit reflü, yani özofageal pH'nın 4'ün altına düşmediği reflü olduğu düşünülmektedir.^{115, 119} Yine benzer şekilde özofagus dışı GÖR sendromlarında, örneğin kronik öksürük sendromunun patogenezinde zayıf asidik ve nonasit reflünün rol oynadığı düşünülmektedir.^{121, 122}

2.5.1 Özofageal İntraluminal Elektriksel İmpedansın Çalışma Prensibi

Özofageal intraluminal elektriksel impedansın prensibi bir yalıtkan (kateter) ile ayrılan iki elektrod arasında özofagus lümeni içerisindeki iyonları kullanarak oluşan dalgalı akıma karşı direncin ölçümüne dayanır.¹²³ Boş özofagusun impedans değeri genelde 2000 ile 4000 ohm arasındadır. Ancak özofagus içerisine herhangi bir şekilde sıvı bir bolus girdiğinde, iki elektrod arasındaki devre tamamlanır ve dalgalı akıma karşı varolan impedans düşer. Bolusun iki elektrod arasındaki özofageal segmenti terk etmesi sonrasında ise impedans tekrar eski değerine döner. Özofagus lümenine gaz girdiğinde ise tam tersine impedans yükselmektedir. Kateterler üzerine birçok impedans elektrodu konulduğunda bolusun özofagus içerisinde zamana karşı hareketi görülebilmekte ve anterograd/retrograd hareketler tanımlanabilmektedir. Ayrıca bolusun herhangi bir segmentte ne kadar süre kaldığı saptanabilmektedir.

2.5.2 Kombine Özofageal İntraluminal Elektriksel İmpedans/pHmetre ile Elde Edilen Değerler

Bu prensipler ışığında pHmetre ile kombine edilen özofageal intraluminal elektriksel impedans ölçümü ile yapılan ölçümlerde bir takım değerler tanımlanmıştır.¹²⁴ Sıvı reflü en az iki distal impedans kanalında retrograd olarak hareket ettiği görülen ve bazal impedans değerinde $\geq 50\%$ düşüşün gözlenmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu reflü olayları 14-18 cm arasında bulunan impedans kanallarına ulaştıklarında proksimal reflü olarak tanımlanırlar (bkz. Şekil 2.2). Gaz reflü ise iki ardışık impedans kanalında eş zamanlı 3000 ohm ve kanalların birinde 7000 ohm üzerinde impedans artışının gözmesi olarak tanımlanır. Gaz/Sıvı mikst reflü ise, sıvı reflü olayı ile beraber gözlenen gaz reflü olarak tanımlanmaktadır.

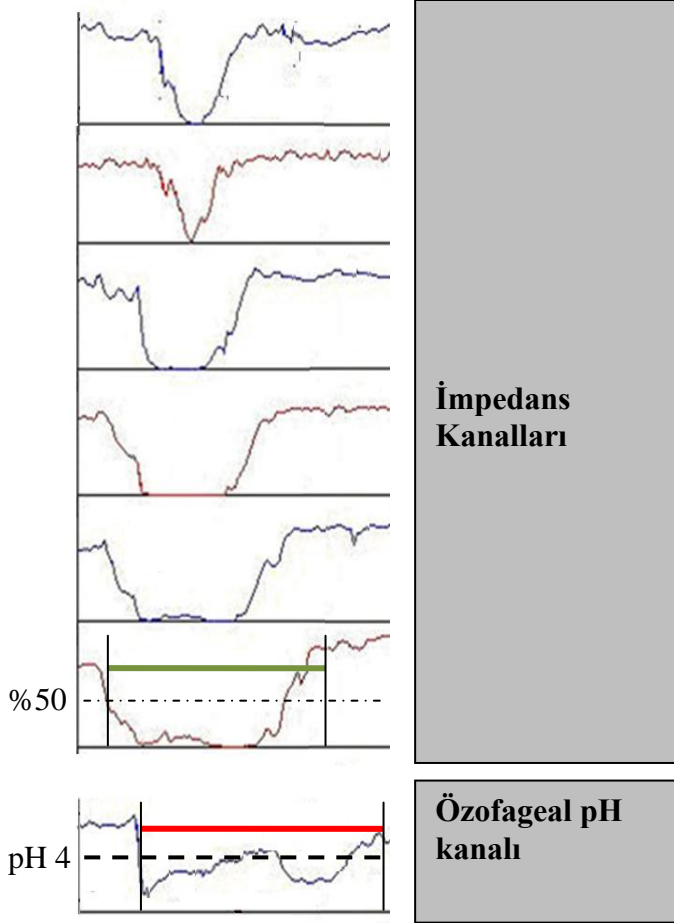
Bolus temizleme zamanı, impedans değerinde 50% düşüşün gözlenmesi ile tanımlanan 'bolus girişi' sonrasında impedans değerinin dip noktasına inerek tekrar bolus giriş değerine yükselmesi ve bu noktada en az 5 saniye kalması için geçen zamandır. Bolus maruziyeti ise tüm bolus temizleme zamanlarının toplamının tüm kayıt süresine bölünmesiyle % cinsinden tanımlanan orandır. Özofageal intraluminal

elektriksel impedans kateterinin, pHmetre ile kombine edilmesiyle bir çok ek bilgiye ulaşılabilir. Örneğin asit temizleme zamanı asit reflü sırasında pH'nın 4'ün altına düştüğü andan itibaren tekrar 4'ün üzerine çıkarak bu noktada en az 5 saniye kalması için geçen zamandır (şekil 2.4). Sıklıkla asit temizlenme süresi daha uzundur. Bunun nedeni, bolusun özofagus lümenini terk etmesi sonrasında (bolus temizleme zamanı) özofagus duvarında sıvama şeklinde kalan sıvının asidik yapısı pHmetre tarafından algılanabilmesidir. Normal şartlarda bikarbonat içeriği fazla olan tükürüğün yutulması ile bu az miktardaki sıvıda özofagus duvarından temizlenir. Asit maruziyeti ise özofageal pH'nın 4'ün altında kaldığı sürenin tüm kayıt süresine bölünmesiyle % cinsinden tanımlanan orandır.¹²⁴ Burada önemli bir nokta, asit maruziyetinin yalnızca reflünün temizlemesi ile ilişkili olmadığıdır. Örneğin özofageal pH'nın saatler içerisinde bazal değer altına düştüğü pH'da yavaş düşme olarak adlandırılan olaylar, pHmetre tarafından algılanarak asit maruziyetinin uzamasına neden olabilmektedir. Bu olayın nedeni kesin olarak bilinmemektedir ancak katetere bağlı bir ölçüm hatası olabileceği düşünülmektedir.¹²⁵

Kombine kateterler ile impedans kanallarınca algılanan reflü, özofageal Ph 4'ün altına indiğinde asit reflü; 4-7 arasında olduğunda, zayıf asidik reflü olarak; özofageal pH 7'nin altında değer gözlenmediğinde nonasit reflü olarak tanımlanmaktadır (bkz. Şekil 2.3).¹²⁴

60 sağlıklı gönüllüde yapılmış bir çalışma, erişkinlerde gözlenen değerlerin 95. persantilini normalin üst sınırı kabul ederek, kombine özofageal intraluminal elektriksel impedans/pH metre ölçümünde normal değerleri belirlemiştir. Bu üst sınır değerleri tablo 2.2 özetlenmiştir.¹²⁴ Aynı çalışmada bolus ve asit temizleme zamanı için ise benzer üst sınır değerler verilmemiş, yalnızca ortanca değerler bildirilmiştir. Sağlıklı erişkinlerde bolus temizleme zamanı için ortanca değer 10 saniye, asit temizleme zamanı için ise 23 saniyedir. Asit temizleme zamanının bolus temizleme zamanına göre 2 kat daha uzun olmasının nedeni, asit temizlemeinin iki aşamalı bir süreç olmasıdır. İlk aşama özofagusta bolus maruziyeti sonrası gelişen sekonder peristaltik hareketlerdir. Bu hareketler reflü mayisinin çoğunu temizler. Özofagusta geriye kalan bolus impedans elektrodlarınca fark edilemeyecek kadar azdır ancak bu

sıvının asidik olması halinde pH probu tarafından algılanır. Bu az miktarda, asidik reflü materyali bikarbonat içeriği yüksek olan tükürüğün yutulmasıyla nötralize edilir. Bolus ve asit maruziyeti için tanımlanan üst sınır değerler tablo 2.3'de özetlenmiştir.¹²⁴



Şekil 2.4. Temizleme zamanları **A)** Bolus temizleme zamanı (yeşil çizgi) ; **B)**Asit temizleme zamanı (kırmızı çizgi)

Bir başka çalışma asit baskılayıcı tedavi altında normal değerleri belirlemeye çalışmıştır ve günde iki doz PPI tedavisi altında asit reflünün azaldığını ve bu azalmanın toplam reflü olaylarında da azalmaya yol açtığını belirtmiştir.¹²⁶ Bir diğer çalışmada ise PPI tedavisi sırasında toplam reflü sayısının PPI tedavisi almayan hastalara kıyasla farklı olmadığını, yalnızca reflünün karakterinin değiştiğini; zayıf asidik ve nonasit reflünün artarak, asit reflünün azaldığını göstermiştir.¹¹⁹ Özetle, asit

baskılayıcı tedavi sırasında normal değerler kesinlik kazanmamıştır ama asit reflü azalmaktadır.

Tablo 2.2. Kombine özofageal intraluminal elektriksel impedans/pH metre ölçümünde reflü sıklığı için üst sınır değerler

	Tüm reflü olayları				Proksimal reflü olayları			
	Toplam	Asit	Zayıf asit	Nonasit	Toplam	Asit	Zayıf asit	Nonasit
Toplam	73	55	26	1	31	28	12	1
Ayakta	67	52	24	1	29	25	11	1
Yatarak	7	5	4	0	3	2	1	0

Tablo 2.3. Kombine özofageal intraluminal elektriksel impedans/pH metre ölçümünde bolus ve asit maruziyeti için üst sınır değerler

	Bolus maruziyeti %24 saat	Asit maruziyeti %24 saat
Toplam	1.4	6.3
Ayakta	2.1	9.7
Yatarak	0.7	2.1

3. HASTALAR VE YÖNTEM

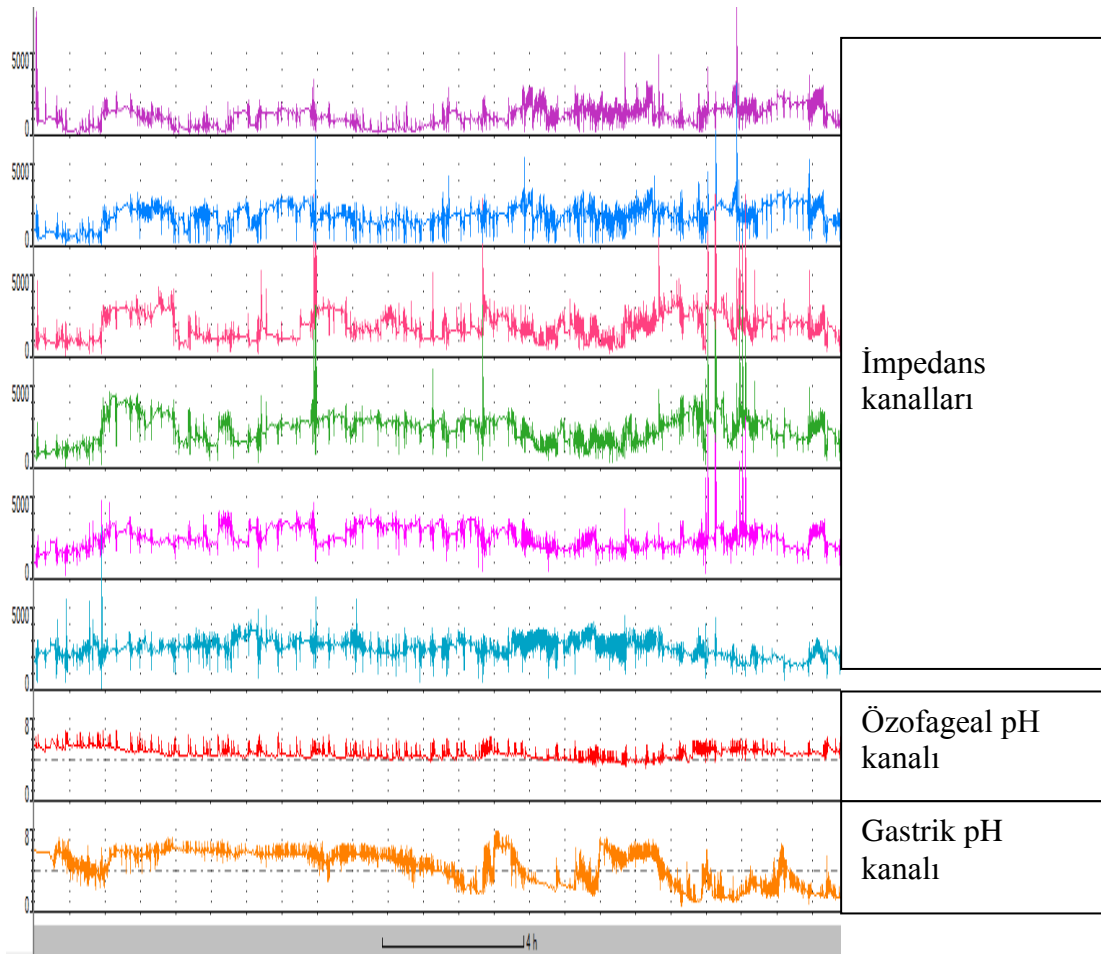
Temmuz 2012 ile Ağustos 2012 arasında dahiliye ve nöroloji YBÜ'de pnömoni dışı nedenlerle elektif olarak entübe edilen ve hamisi çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha önce geçirilmiş üst GİS cerrahisi olan veya çalışmaya alınacakları sırada GİS kanaması olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya kabul edildikleri sırada hastaların yaşları, cinsiyetleri, altta yatan akciğer hastalığı olup olmadığı, nöroloji veya dahiliye YBÜ'de yattığı, entübasyon nedeni ve Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) (APACHE II) skorları kaydedildi. Ayrıca takiplerinde oksijenizasyonda bozulmanın tanımlanması için ventilatöre bağlı kaldıkları süre boyunca en az günde bir defa bakılan AKG'de PaO₂/FiO₂ oranı ve günlük ortalama pozitif ekspirum sonu basınç (PEEP) ihtiyacı kaydedildi. Birden fazla AKG alınması gerektiği hallerde günlük ortalama alınarak kayıt tutuldu. Hastalar en az iki günde bir defa tam kan sayımı ile gelişen lökositoz/lökopeni açısından değerlendirildi. Günlük olarak fizik muayenesi yapılan hastaların trakeal aspiratlarının karakteri sorumlu araştırmacı tarafından yine günlük olarak kontrol edildi. En az iki günde bir defa infiltrasyon açısından hastalar akciğer grafisi ile değerlendirildi. Entübasyon sonrasında ilk 48 saat içerisinde ATS tarafından önerilmiş klinik kriterlere göre pnömoni şüphesi olan ve bu yüzden antibiyoterapi başlanan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Entübasyondan 48 saat sonra klinik kriterler ile beraber DTA'da mikrobiyolojik üreme olması halinde hastalara VİP tanısı konuldu (HELİCS PNU2). Hastaların ventilatör ihtiyacı olan gün sayısı, YBÜ'nde yattıkları gün sayısı, sedatif ajan kullanılan günler, inotrop/vazopresör ajan kullanılan günler kaydedildi.

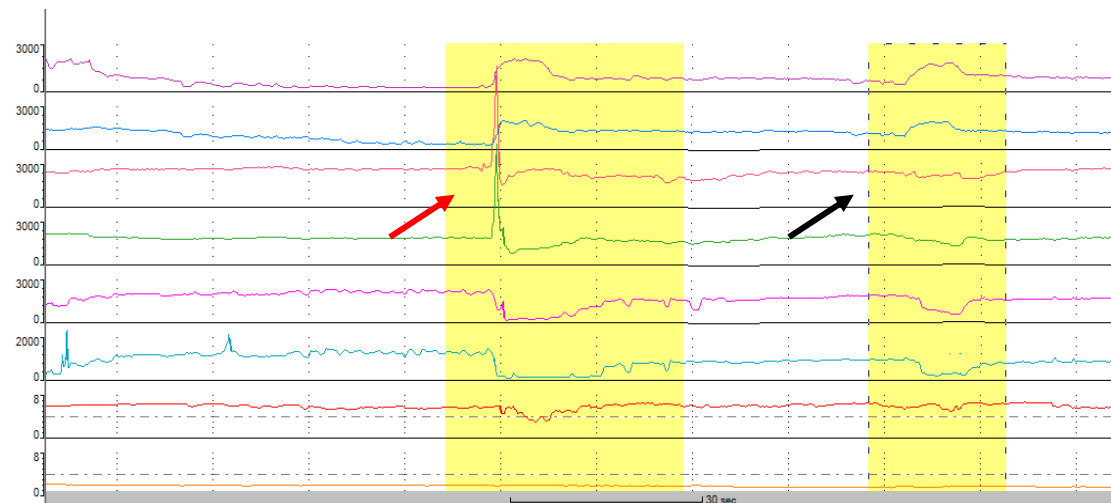
Tüm hastalara 3. günde üst endoskopi yapıldı. Üst endoskopi öncesinde enteral beslenme alan hastalarda, beslenme en az 6 saat kesildi ve bu süre içinde hastalar parenteral dekstroz ile beslendi. Ayrıca endoskopi yapılmadan hemen önce varolan nazogastrik veya nazojejunal tüpler çekildi. Endoskopi sırasında üst

özofagus sfinkteri (ÜÖS) ve alt özofagus sfinkterinin (AÖS) yeri belirlendi. Özofagus boyu kaydedildi. 2,3 mm çapında üzerinde dört distal ve iki proksimal olmak üzere 2 cm'lik özofagus segmentlerinde ölçüm alan 6 impedans kanalı için 8 impedans elektrodu ile biri gastrik diğeri özofagusta ölçüm alan 2 pH kanalı için 2 pHmetre probu olan tek kullanımlık kombine özofageal intraluminal elektriksel impedans/pHmetre kateteri (ComforTec ZAN-BG-44, Sandhill Scientific, ABD), endoskop yardımıyla en proksimal impedans elektrodu AÖS'nin 18 cm üzerinde, gastrik pH probu mide içerisinde ve özofageal pH probu AÖS'nin 5 cm üzerinde kalacak şekilde yerleştirildi. Endoskopi sonrasında, işlem öncesinde çekilen nazogastrik veya nazojejunal tüpler yeniden takıldı. Endoskopi sonrasında direkt grafi ile kateter pozisyonu; kontrol edildi. Özofagus içerisinde kateterin kıvrılması halinde kateter yeniden yerleştirildi. Kayıt öncesinde, işlemden önce enteral beslenen hastalarda beslenme aynı şekilde yeniden başlandı. 24 saat süresince impedans/pH değerleri uygun cihaz (ZepHr Z/pH System, Sandhill Scientific) ile kayıt edildi. 24 saatin sonunda kateter çıkartıldı.

Elde edilen 24 saatlik kayıtlar uygun program (Bioview Analysis, Sandhill Scientific, ABD) kullanılarak araştırmacı tarafından analiz edildi. Analiz için 24 saatlik kayıt, üçer dakikalık dilimlere ayrılarak araştırmacı tarafından sıvı ve gaz/sıvı mikst reflü olayları yukarıda belirtildiği şekilde manuel olarak tanımlandı (Şekil 3.1 ve 3.2). Kayıtlar daha sonra araştırmacının belirttiği reflü olaylarına göre program tarafından otomatik olarak rakamsal değerlere dönüştürülerek pH/impedans değerleri (gastrik ve özofageal pH, bolus temizleme zamanı, asit temizleme zamanı ve 24 saatlik; asit maruziyeti (%), bolus maruziyeti (%), toplam reflü sıklığı, gaz/sıvı mikst reflü sıklığı, zayıf asidik reflü sıklığı, asit reflü sıklığı, nonasit reflü sıklığı, toplam proksimal reflü sıklığı, proksimal zayıf asidik reflü sıklığı, proksimal asit reflü sıklığı, proksimal nonasit reflü sıklığı) belirlendi.



Şekil 3.1. 24 saatlik bir hasta kaydı



Şekil 3.2. 24 saatlik kaydın 3 dakikalık dilimi. **A)** Gaz/sıvı mikst asit reflü (kırmızı ok); **B)** Distal zayıf asidik reflü (siyah ok)

Tüm hastalarda entübasyon sonrası üçüncü (3.) günde alınan DTA örnekleri santrifüj edildi ve elde edilen supernatant – 80° C’de dondurularak saklandı. Tüm hastaların örneklerinin tamamlanması sonrasında örnekler oda sıcaklığında çözüldü ve ELİSA (E90632HU Pepsin (pp) human elisa/96 test; Usclife, Çin) ile pepsin için araştırıldı ve düzey tayini için spektrofotometrik analiz (Tecan sunrise spectrophotometry; Euroimmun, Almanya) yapıldı.

VİP olan ve olmayan hastalar, klinik parametreler, impedans/pH değerleri ve DTA örneklerinde pepsin düzeyi açısından karşılaştırıldı. Daha sonra gastropulmoner mikroaspirasyonun göstergesi olan pepsin düzeyi ile impedans/pH değerlerinin ilişkisi incelendi. Son olarak oksijenizasyon göstergesi olarak PaO₂/FiO₂ oranı ile pepsin düzeyi ve proksimal reflü sıklığının ilişkisi değerlendirildi.

3.1 Araştırmanın etik yönü

11 Ağustos 2011 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul karar No: FON 11/30-32

3.2 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 18 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortanca (minumum – maksimum) olarak tanımlanarak belirtildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılması Mann-Whitney-U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ise Ki-kare testi ile yapıldı. Sayısal değişkenlerin ilişkisi Spearman kolerasyon analizi ile incelendi. Korelasyon katsayısı (r) ve p değerleri belirtildi. P=0,05 ve altındaki sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ortanca yaşı 65 (44 – 85) idi. Hastaların 8'i (%40) erkek, 12'si (%60) kadındı. Hastaların ortanca APACHE II skoru 18,5 (8 - 26) idi. Hastaların 12'si (% 60) dahiliye YBÜ'den, 8'i (% 40) nöroloji YBÜ'den alındı. Hastaların 10'unda (% 50) altta yatan en az bir akciğer hastalığı (8 hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve 2 hastada interstisyel akciğeri fibrozu) mevcuttu. Hastaların 17'si (%85) yapılan ölçümler sırasında beslenme tüpü ile enteral yoldan, 3'ü (%15) ise parenteral yoldan besleniyordu. Enteral beslenen 17 hastanın 14'ünde beslenme tüpünün postpilorik yerleşimli olduğu gözlemlendi. Stres ülser profilaksisi için 12 hasta (%60) H₂RB; 8 hasta (%40) PPI alıyordu. Entübasyon nedeni; hastaların 8'inde (% 40) serebrovasküler olay (SVO), 3'ünde (%15) KOA akut alevlenme, 3'ünde (% 15) pnömoni dışı nedenlere bağlı septik şok, 2'sinde (% 10) metabolik nedenlere bağlı bilinç bulanıklığı, 1'inde (%5) akut pankreatit, 1'inde (% 5) malign plevral efüzyon, 1'inde (% 5) konjestif kalp yetmezliği (KKY), 1'inde (%5) ARDS idi. Hastaların demografik özellikleri tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

	Sayı (n=20)	Ortanca	Yüzde (%)
<u>Yaş</u>		65(44 – 85)	
<u>Cinsiyet:</u>			
Kadın	12		%60
Erkek	8		%40
<u>APACHE II skorları</u>		18.5(8 - 26)	
<u>YBÜ türü:</u>			
Dahiliye YBÜ	12		%60
Nöroloji YBÜ	8		%40

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri (devamı)

	Sayı (n=20)	Ortanca	Yüzde (%)
<u>Altta yatan akciğer hastalığı:</u>			
var	10		%50
yok	10		%50
<u>Beslenme yöntemi</u>			
enteral	17		%85
parenteral	3		%15
<u>Stres ülseri profilaksisi</u>			
PPİ	8		%40
H ₂ RB	12		%60
<u>Entübasyon nedeni:</u>			
SVO	8		%40
Pnömoni dışı nedenlere bağlı septik şok	3		%15
KOAH akut alevlenme	3		%15
Metabolik nedenlere bağlı bilinç bulanıklığı	2		%10
Akut pankreatit	1		%5
Malign plevral efüzyon	1		%5
KKY	1		%5
ARDS	1		%5

PPİ: Proton pompa inhibitörü

H₂RB: Histamin2 reseptör blokörü

SVO: Serebrovasküler olay

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

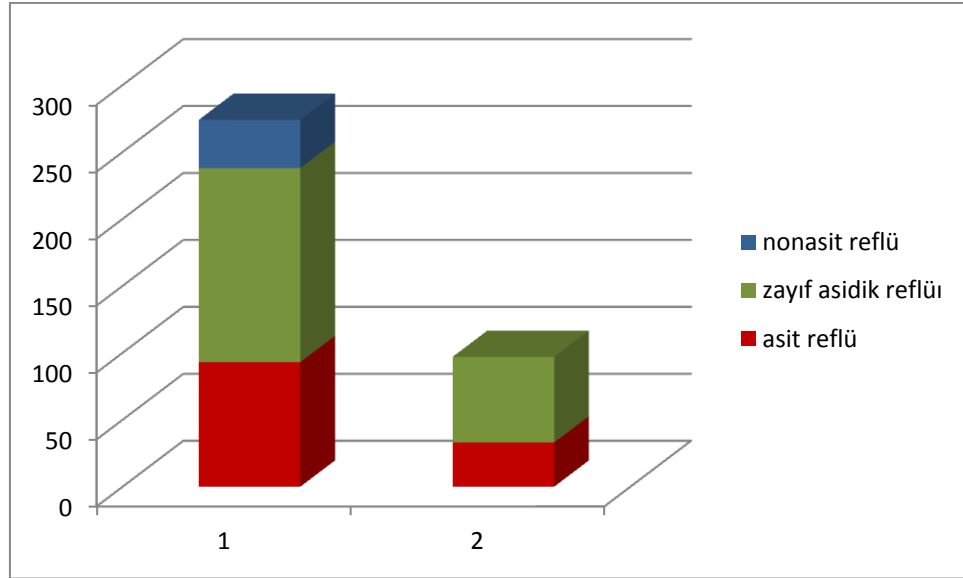
KKY: Konjestif kalp yetmezliği

ARDS: Akut sıkıntılı solunum sendromu

İmpedans/pH değerleri incelendiğinde ortalama bolus temizleme zamanı 64,5(29 – 77) saniye olarak gözlemlendi. 24 saat boyunca 6 hastada özofageal pH 4'ün altına düşmedi. Kalan 14 hastanın verileri değerlendirildiğinde asit temizleme zamanı 134,5 (0 - 932) saniyeydi. Hem bolus temizleme zamanı hem de asit temizleme zamanı sağlıklı erişkinlerde gözlenen ortanca değerlerin yaklaşık 6 kat üzerindedir. Bolus maruziyeti normal sınırlardaydı (0,86 (0,29 – 2,23) %24 saat). Asit maruziyeti normal sınırlardaydı (1,15 (0 - 29,4) %24 saat).

24 saat içerisinde tüm hastalarda toplam 238 reflü olayı gözlemlendi ve bunların %53'ü zayıf asidik reflü, %34'ü asit reflü ve %13'ü nonasit reflüydü. Toplam reflü olaylarının %56'sı gaz/sıvı mikst reflüydü. Toplam reflü olaylarının %35'i proksimal reflüydü ve proksimal reflü olaylarının tamamı gaz/sıvı mikst reflüydü. 24 saat içerisinde gözlenen 97 proksimal reflü olayının %66'sı zayıf asidik, %34'ü asit reflüydü (şekil 4.1).

Hasta başına gözlenen reflü olayları değerlendirildiğinde 24 saat içerisinde 12,5 (4 – 25) reflü olayı gözlemlendi. 6,5 (1 - 14) gaz/sıvı mikst reflü ve 4 (0 - 14) proksimal reflü gözlemlendi. 3,5 (0 – 16) asit reflü, 7 (3 – 14) zayıf asit reflü, 1,5 (0 – 6) nonasit reflü gözlemlendi. Proksimal asit reflü 0,5 (0 – 6), proksimal zayıf asit reflü 2,5 (0 – 9) gözlemlendi. Proksimal reflü olayları arasında hiç nonasit reflü gözlenmedi.



Şekil 4.1. Tüm hastalarda gözlenen reflü olaylarının dağılımı

HELİCS PNU2 kriterlerine göre 8 hasta da VİP tanısı konuldu. Bu hastalarda VİP teşhisi 6 (4 – 21) günde konuldu. Hastaların 6'sında *Acinetobacter baumannii*, 1'inde *Stenophomonas maltophilis*, 1'inde *Pseudomonas aureginosa* üremesi gözlemlendi.

Hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında; yaşları açısından VİP olanlar (65 (54 - 85)) ile VİP olmayanlar (65 (44 - 82)) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,69$). APACHE II skorları açısından VİP olanlar (13,5 (8 - 26)) ile VİP olmayanlar (19,5 (12 - 25)) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,26$). Cinsiyet açısından VİP olanlar (erkek; 3/8) ile VİP olmayanlar (erkek; 5/12) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,85$). YBÜ türü açısından VİP olanlar (Dahiliye YBÜ; 4/8) ile VİP olmayanlar (Dahiliye YBÜ; 8/12) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,25$). Altta yatan akciğer hastalığı açısından VİP olanlar (altta yatan akciğer hastalığı var; 5/8) ile VİP olmayanlar (altta yatan akciğer hastalığı var; 5/12) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,36$). Beslenme türü açısından VİP olanlar (enteral beslenme; 6/8) ile VİP olmayanlar (enteral beslenme; 11/12) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,31$). Kullanılan stres ülser profilaksisi açısından VİP olanlar (PPI; 4/8) ile VİP olmayanlar (PPI; 4/12) arasında anlamlı bir fark

gözlenmedi ($p=0,46$). VİP olan 8 hastanın entübasyon nedenleri 4 hastada SVO, 1 hastada pnömoni dışı nedene bağlı septik şok, 1 hastada malign plevral efüzyon, 1 hastada akut pankreatit ve 1 hastada ARDS idi. VİP olmayan 12 hastada ise entübasyon nedenleri 4 hastada SVO, 3 hastada KOAH akut alevlenme, 2 hastada pnömoni dışı nedenle septik şok, 2 hastada metabolik nedenlere bağlı bilinç bulanıklığı ve 1 hastada KKY idi. Bu veriler tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların demografik özelliklerinin VİP olan ve olmayan hastalarda karşılaştırması

	VİP + (n=8)	VİP – (n=12)	p değeri
Yaş	65 (54 - 85)	65 (44 - 82)	0,69
APACHE II skoru	13,50 (8 - 26)	19,50 (12 - 25)	0,26
<u>Cinsiyet:</u>			0,85
erkek	3	5	
kadın	5	7	
<u>YBÜ türü:</u>			0,25
Dahiliye	4	8	
Nöroloji	4	4	
<u>Altta yatan akciğer hastalığı:</u>			0,36
var	5	5	
yok	3	7	
<u>Beslenme yöntemi:</u>			0,31
enteral	6	11	
parenteral	2	1	

Tablo 4.2. Hastaların demografik özelliklerinin VİP olan ve olmayan hastalarda karşılaştırması (devamı)

	VİP + (n=8)	VİP – (n=12)	p değeri
<u>Stres ülseri profilaksisi:</u>			0,46
PPİ	4	4	
H₂RB	4	8	
<u>Entübasyon nedeni</u>			
SVO	4	4	
Pnömoni dışı nedenlere bağlı septik şok	1	2	
Malign plevral efüzyon	1	0	
Akut pankreatit	1	0	
ARDS	1	0	
KOAH akut alevlenme	0	3	
Metabolik nedenlere bağlı bilinç bulanıklığı	0	2	
KKY	0	1	

PPİ: Proton pompa inhibitörü

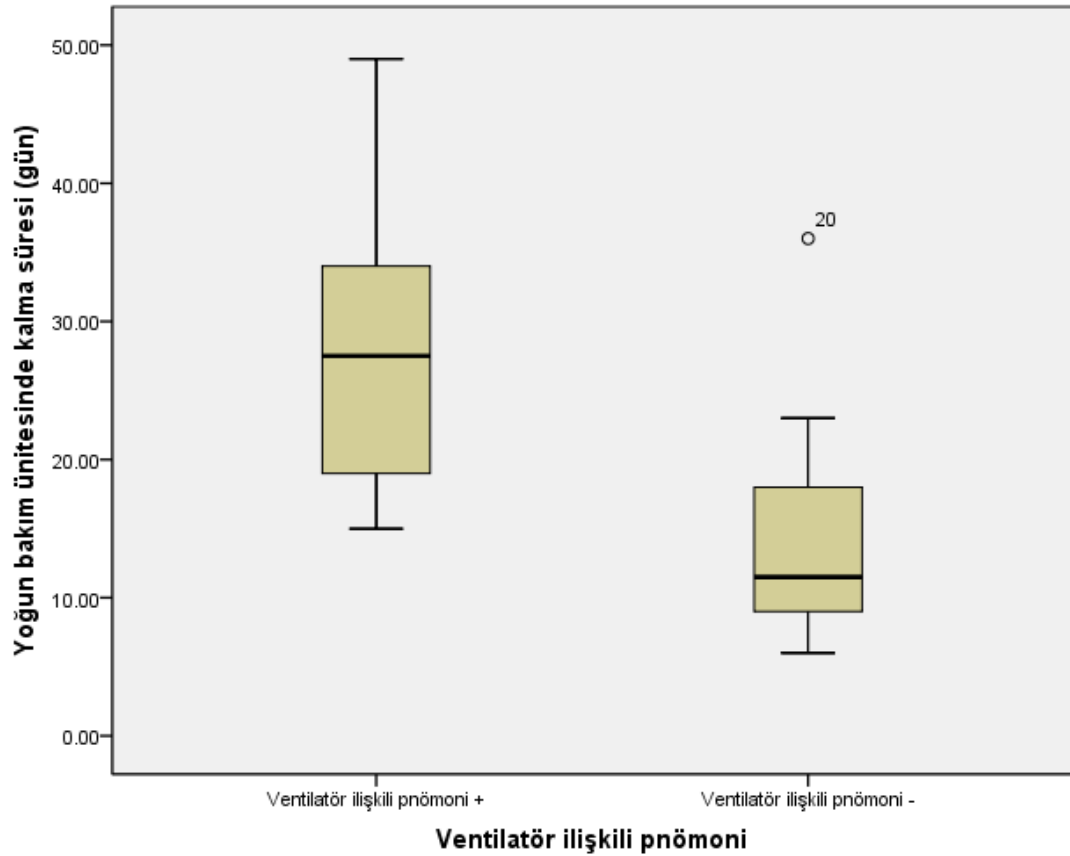
H₂RB: Histamin2 reseptör blokörü

SVO: Serebrovaskuler olay

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

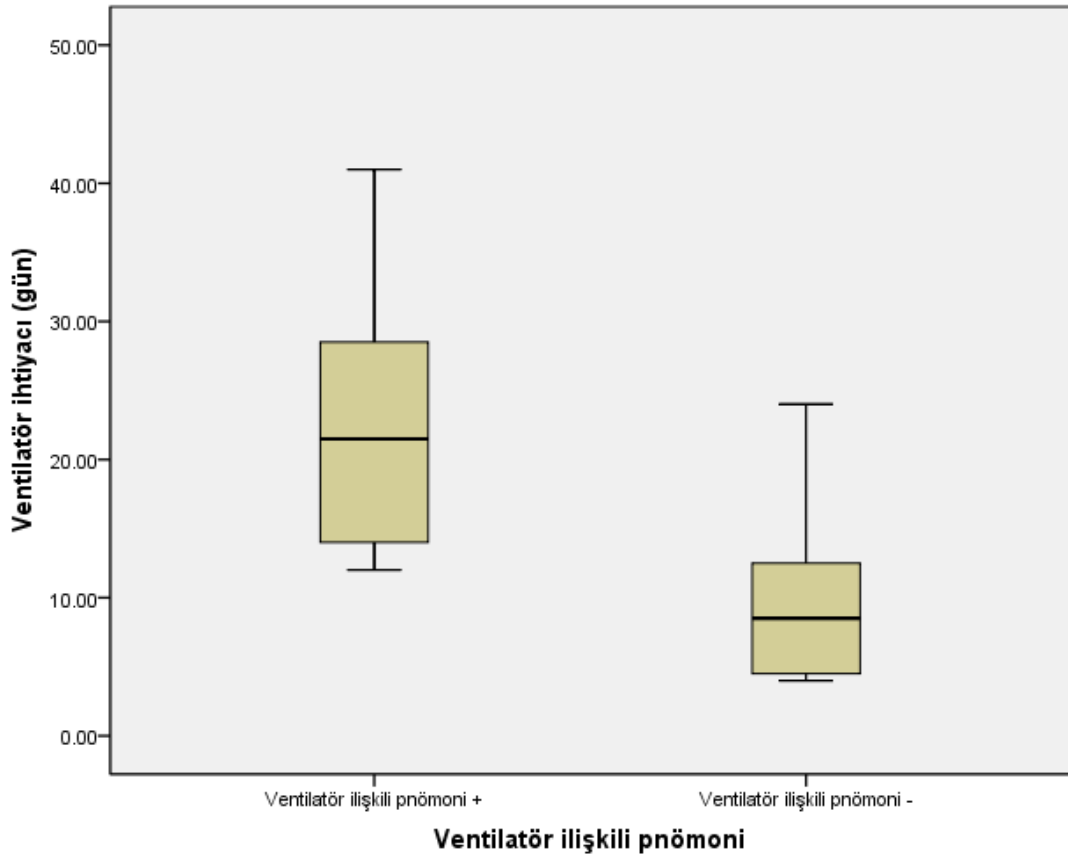
KKY: Konjestif kalp yetmezliği

ARDS: Akut sıkıntılı solunum sendromu



Şekil 4.2. Ventilatör ilişkili pnömoni olan ve olmayan hastalarda yoğun bakım ünitesinde kalma süresi

YBÜ’de kalma süresi VİP olan hastalarda (27,50 (15-49) gün), VİP olmayanlara (11,50 (6 - 36) gün) kıyasla anlamlı olarak daha uzundu ($p=0,007$) (Şekil 4.2). İnotropik/vazopresör ajan kullanılan gün sayısı açısından VİP olan hastalar (4,50 (0 – 18) gün) ile VİP olmayanlar (2,5 (0 – 19) gün) arasında anlamlı olan bir fark gözlenmedi ($p=0,42$). Sedatif ajan kullanımı açısından VİP olan hastalar (5,5 (1 - 28) gün) ile olmayanlar (3 (1 - 20) gün) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,129$).



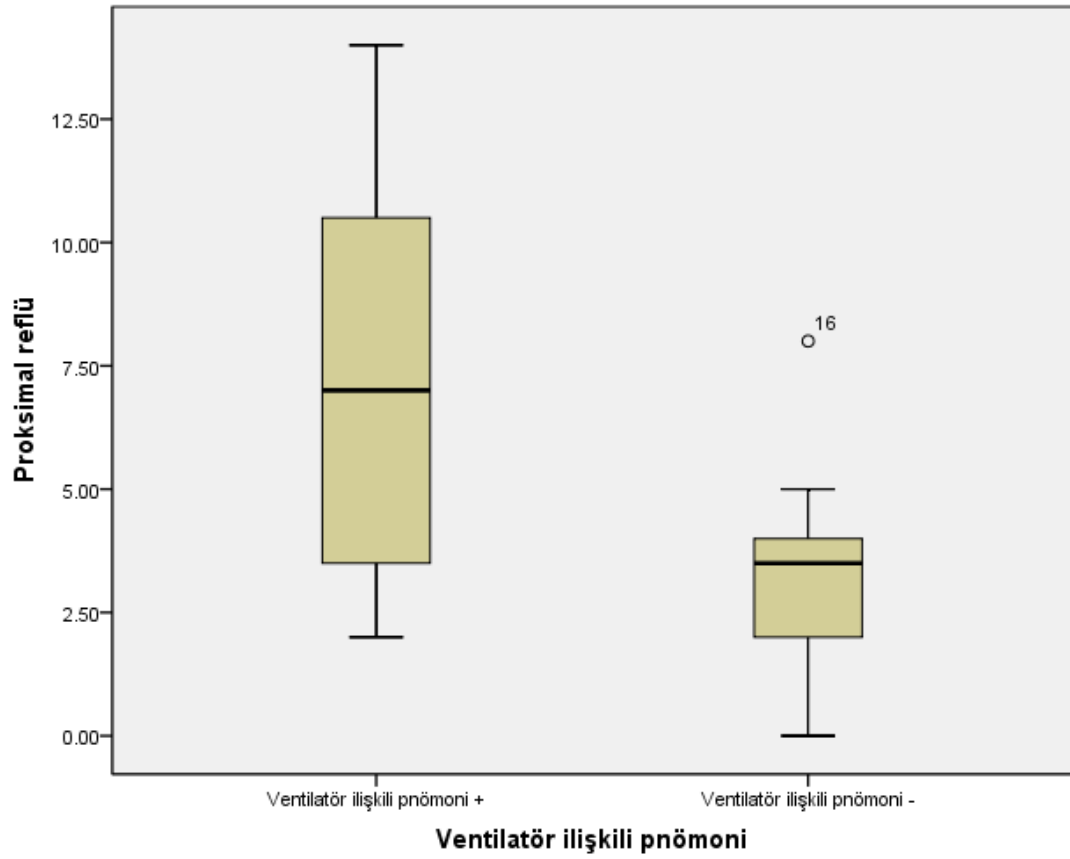
Şekil 4.3. Ventilatör ilişkili pnömoni olan ve olmayan hastalarda ventilatör ihtiyacı

Ventilatör ihtiyacı VİP olan hastalarda (21,5 (12 - 41) gün) olmayanlara (8,5 (4 - 24) gün) kıyasla anlamlı olarak daha uzundu ($p=0,003$) (Şekil 4.3). Ventilatöre bağlı oldukları süre içerisinde ortalama PaO_2/FiO_2 oranı VİP olan hastalarda (225 (191 - 246)) VİP olmayanlara kıyasla (244,5 (210 - 374)) anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,021$). PEEP ihtiyacı açısından ise VİP olan hastalarla (5,35 (5 - 6,30) cmH_2O) olmayanlar (5 (5 - 6,10) cmH_2O) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ancak VİP olmayan hastalar lehine istatistiksel bir akım gözlemlendi ($P=0,069$).

Endoskopi sırasında ölçülen özofagus boyu açısından VİP olan hastalarla (24,5 (21 - 28) cm) olmayanlar (24 (19 - 29) cm) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,81$).

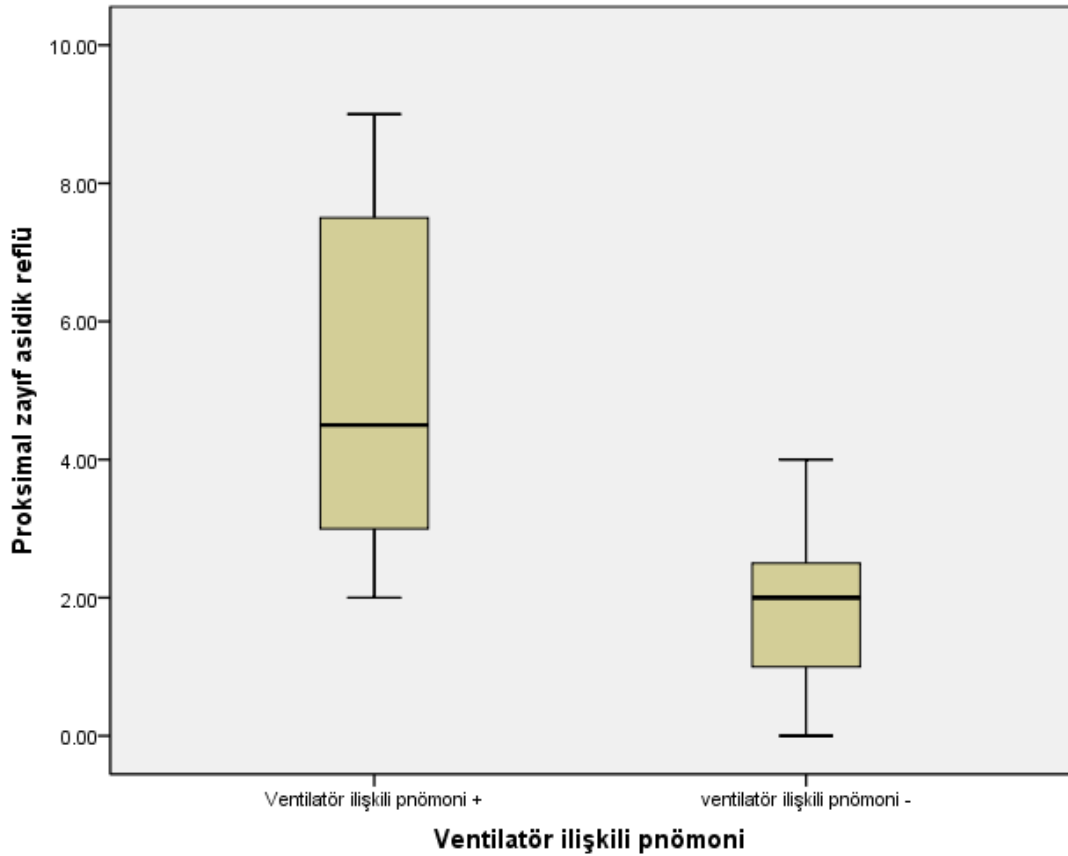
24 saatlik impedans/pHmetre değerleri karşılaştırıldığında ise gastrik pH açısından VİP olan hastalar (6,7 (2,2 – 7,2)) ile VİP olmayanlar (6,5 (3,8 – 7,4)) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,81$). Özofageal pH açısından VİP olan hastalar (7,3 (5,3 – 7,5)) ile VİP olmayanlar (7,0 (5,4 – 7,5)) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,13$). Bolus temizleme zamanı açısından VİP olan hastalar (65 (29 - 77) saniye) ile VİP olmayanlar (63,5 (37 - 72) saniye) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,41$). Asit temizleme zamanı açısından VİP olan hastalar (133 (0 - 884) saniye) ile VİP olmayanlar (96 (0 – 932) saniye) arasındaki anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,28$). Bolus maruziyeti açısından VİP olanlar (0,80 (0,53 – 2,23) %24 saat) ile VİP olmayanlar (0,92 (0,29 – 1,81) %24 saat) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,97$). Asit maruziyeti açısından VİP olan hastalar (1,5 (0 – 29,4) %24 saat) ile VİP olmayanlar (0,75 (0 – 10) %24 saat) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,61$).

24 saat içerisinde gözlenen toplam reflü sıklığı açısından VİP olan hastalar (14 (7 - 25)) ile VİP olmayanlar (13 (4 - 22)) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,85$). 24 saat içerisinde gözlenen gaz/sıvı mikst reflü sıklığı açısından VİP olan hastalar (7,5 (3 - 14)) ile VİP olmayanlar (6 (1 - 9)) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,20$). 24 saat içerisinde gözlenen zayıf asidik reflü sıklığı açısından VİP olan hastalar (9 (3 – 13)) ile VİP olmayanlar (6,5 (3 – 14)) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,28$). 24 saat içerisinde gözlenen asit reflü sıklığı açısından VİP olan hastalar (4 (0 – 16)) ile VİP olmayanlar (3,5 (0 – 15)) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,75$). 24 saat içerisinde gözlenen nonasit reflü sıklığı açısından VİP olan hastalar (1,5 (0 – 3)) ile VİP olmayanlar (1 (6 – 0)) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,69$).



Şekil 4.4. Ventilator ilişkili pnömoni olan ve olmayan hastalarda 24 saatte gözlenen proksimal reflü sıklığı

24 saat içerisinde gözlenen toplam proksimal reflü sıklığı VİP olan hastalarda (7 (2 - 14)) VİP olmayanlara (3,5 (0 - 8)) kıyasla anlamlı olarak daha sıklı ($p=0,003$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.5. Ventilatör ilişkili pnömoni olan ve olmayan hastalarda 24 saatte gözlenen proksimal zayıf asidik reflü sıklığı

Proksimal zayıf asidik reflü sıklığı VİP olan hastalarda (4,5 (2 - 9)) VİP olmayanlara (2 (0 - 4)) kıyasla anlamlı olarak daha sıklı ($p= 0,035$) (Şekil 4.5). Proksimal asit reflü sıklığı açısından VİP olan hastalar (1 (0 - 6)) ile VİP olmayanlar (0,5 (0 - 5)) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p= 0,59$). İki grup hastada da proksimal nonasidik reflü gözlenmedi.

Gastropulmoner mikroaspirasyonu değerlendirmek için 3. gün yapılan DTA'da pepsin düzeyi açısından VİP olanlar (39,82 (16,9 - 204,3) ng/ml) ile olmayanlar (21,97 (1,6 - 196,7) ng/ml) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,14$).

VİP olan ve olmayan hastaların klinik bulguları, impedans/pH değerleri ve pepsin düzeylerinin karşılaştırmalı sonuçları tablo 4.3.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Klinik bulgular, impedans/pH değerleri ve pepsin düzeyi

	VİP + (n=8)	VİP – (n=12)	p değeri
Özofagus boyu	24,50 (21 - 28)	24,00 (19 - 29)	0,82
YBÜ'de kalma süresi (gün)	27,50 (15 - 49)	11,50 (6 - 36)	0,007*
İnotropik/vazopresör ajan ihtiyacı (gün)	4,50 (0 – 18)	2,50 (0 – 19)	0,42
Sedatif ajan kullanımı (gün)	5,50 (1 - 28)	3 (1 - 20)	0,13
Ventilatör ihtiyacı (gün)	21,50 (12 - 41)	8,50 (4 - 24)	0,003*
PaO₂/FiO₂ oranı	225,0 (191 – 246)	244,5 (210 - 374)	0,021*
Ortalama PEEP değerleri (cmH₂O)	5,35 (5 – 6,3)	5 (5 – 6,1)	0,069
Gastrik pH	6,7 (2,2 – 7,2)	6,5 (3,8 – 7,4)	0,81
Özofageal pH	7,3 (5,3 – 7,5)	7 (5,4 – 7,5)	0,13
Bolus temizleme zamanı (saniye)	65 (29 -77)	63,5 (37 - 72)	0,41
Asit temizleme zamanı (saniye)	133 (0 - 884)	96 (0 – 932)	0,28

Tablo 4.3. Klinik bulgular, impedans/pH değerleri ve pepsin düzeyi (devamı)

	VİP + (n=8)	VİP – (n=12)	p değeri
Bolus maruziyeti (%24 saat)	0,80 (0,53 – 2,23)	0,92 (0,29 – 1,81)	0,97
Asit maruziyeti (%24 saat)	1,48 (0 – 29,4)	0,75 (0 – 10)	0,61
Toplam reflü sıklığı/24 saat	14 (7 - 25)	13 (4 - 22)	0,85
Gaz/sıvı mikst reflü sayısı/24 saat	7,5 (3 - 14)	6,0 (1 - 9)	0,20
Zayıf asidik reflü sıklığı/24 saat	9 (3 – 13)	6,5 (3 – 14)	0,28
Asit reflü sıklığı/24 saat	4 (0 – 16)	3,5 (0 – 15)	0,75
Nonasit reflü sıklığı/24 saat	1,5 (0 – 3)	1 (6 – 0)	0,69
Toplam proksimal reflü sıklığı/24 saat	7 (2 - 14)	3,5 (0 - 8)	0,003*
Proksimal zayıf asidik reflü sıklığı/24 saat	4,5 (2 - 9)	2 (0 - 4)	0,006*
Proksimal asit reflü sıklığı/24 saat	1 (0 - 6)	0,5 (0 - 5)	0,59
Pepsin düzeyi (ng/ml)	39,82 (16,9 - 204,3)	21,97 (1,6 - 196,7)	0,14

VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni

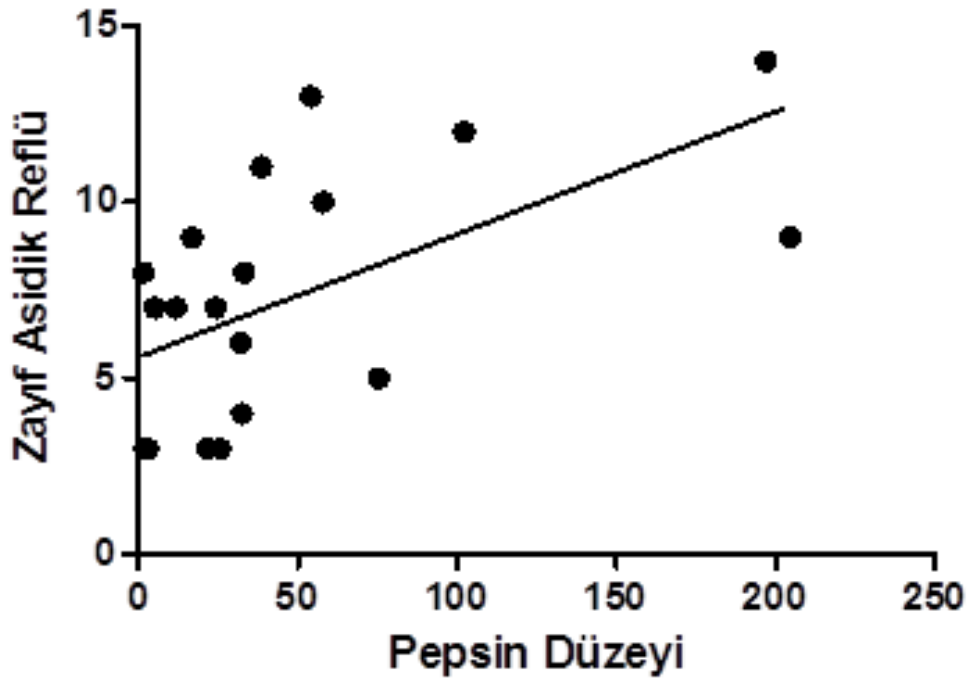
YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

PaO₂: Arteriyel kanda parsiyel oksijen basıncı

FiO₂: İnspiriyum havasında oksijen yüzdesi

PEEP: Pozitif ekspiryum sonu basıncı

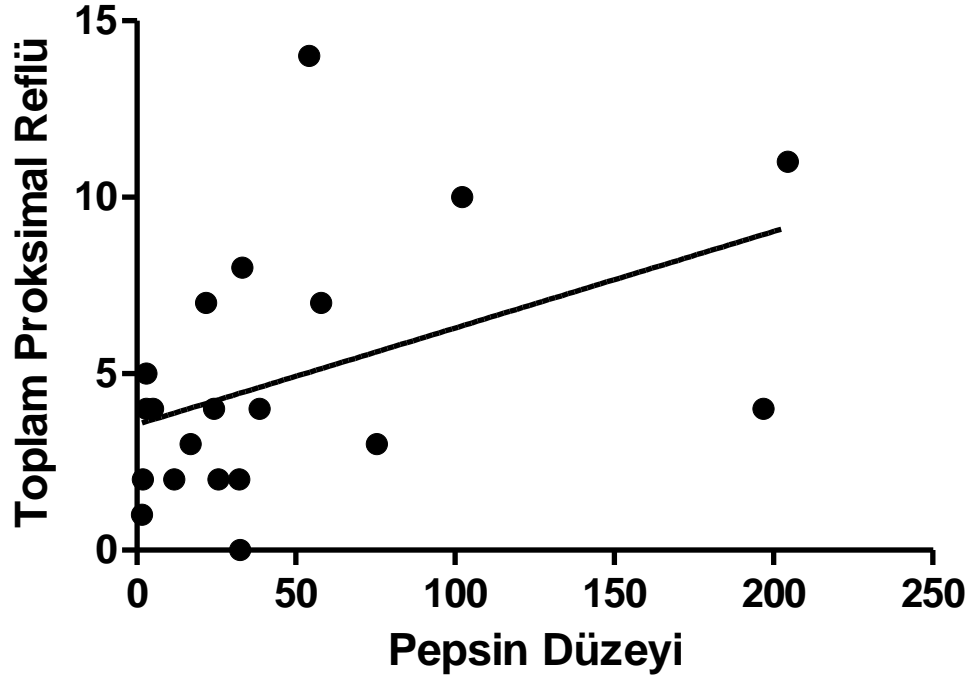
Pepsin düzeyi ile impedans/pH değerlerinin korelasyonu incelendiğinde, pepsin düzeyi ile gastrik pH arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($r=-0,194$; $p=0,41$). Pepsin düzeyi ile özofageal pH arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($r=-0,138$; $p=0,41$). Pepsin düzeyi ile bolus temizleme zamanı arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($r=-0,037$; $p=0,877$). Pepsin düzeyi ile asit temizleme zamanı arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($r=0,148$; $p=0,53$). Pepsin düzeyi ile bolus maruziyeti arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($r=0,251$; $p=0,29$). Pepsin düzeyi ile asit maruziyeti arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($r=0,038$; $p=0,87$). Pepsin düzeyi ile toplam reflü sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($r=0,411$; $p=0,07$).



Şekil 4.6. Pepsin düzeyi ile zayıf asidik reflü arasındaki korelasyon

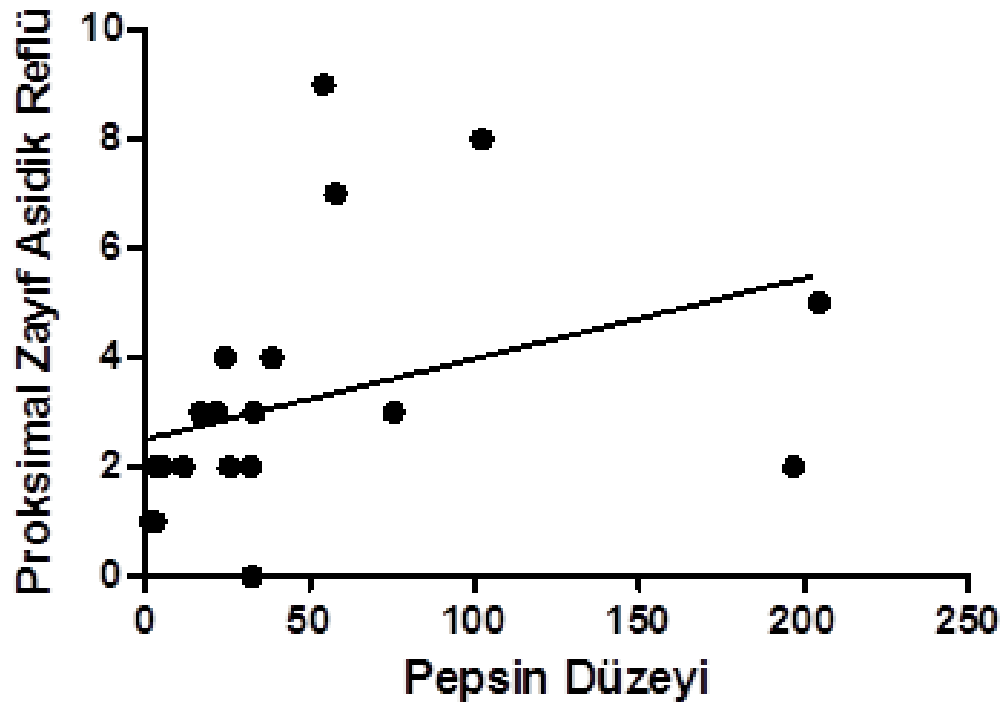
Pepsin düzeyi ile zayıf asidik reflü arasında anlamlı bir korelasyon vardı ($r=0,615$; $p=0,004$) (Şekil 4.6).

Pepsin düzeyi ile asit reflü sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($r=0,007$; $p=0,97$). Pepsin düzeyi ile nonasit reflü sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($r=-0,075$; $p=0,75$).



Şekil 4.7. Pepsin düzeyi ile toplam proksimal reflü sıklığı arasındaki korelasyon.

Pepsin düzeyi ile toplam proksimal reflü sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon vardı ($r= 0,489$; $p=0,029$) (Şekil 4.7).



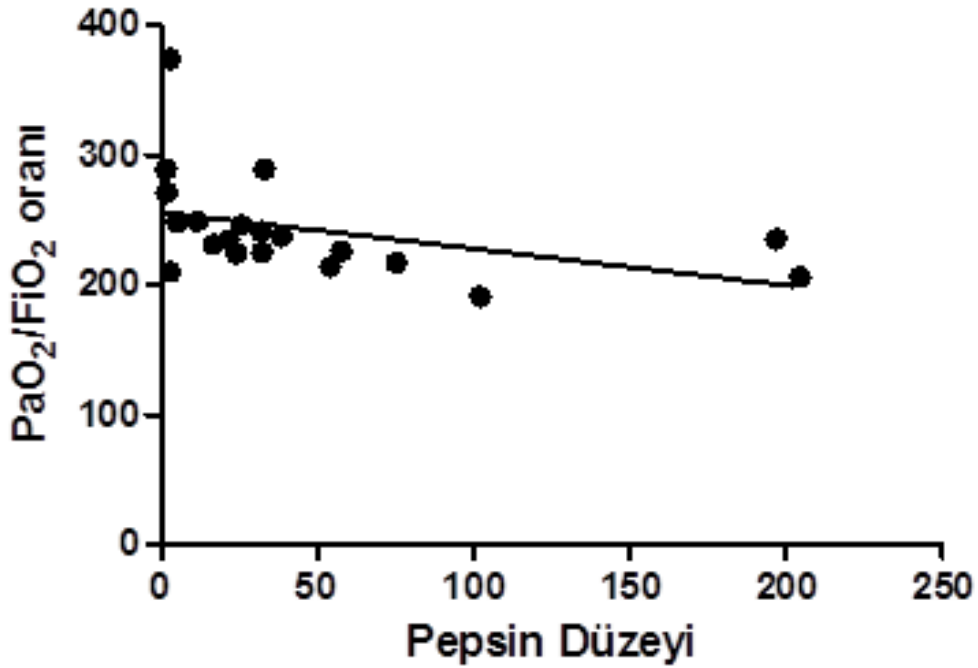
Şekil 4.8. Pepsin düzeyi ile proksimal zayıf asidik reflü sıklığı arasındaki korelasyon

Yine pepsin düzeyi ile proksimal zayıf asidik reflü sıklığı arasında da anlamlı bir korelasyon gözlemlendi ($r=0,651$; $p=0,002$) (Şekil 4.8). Pepsin düzeyi ile proksimal asit reflü sıklığı arasında ise anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($r=0,170$; $p=0,47$).

Pepsin düzeyi ile pH/impedans değerlerinin korelasyon analizi sonuçları tablo 4.4'de özetlenmiştir.

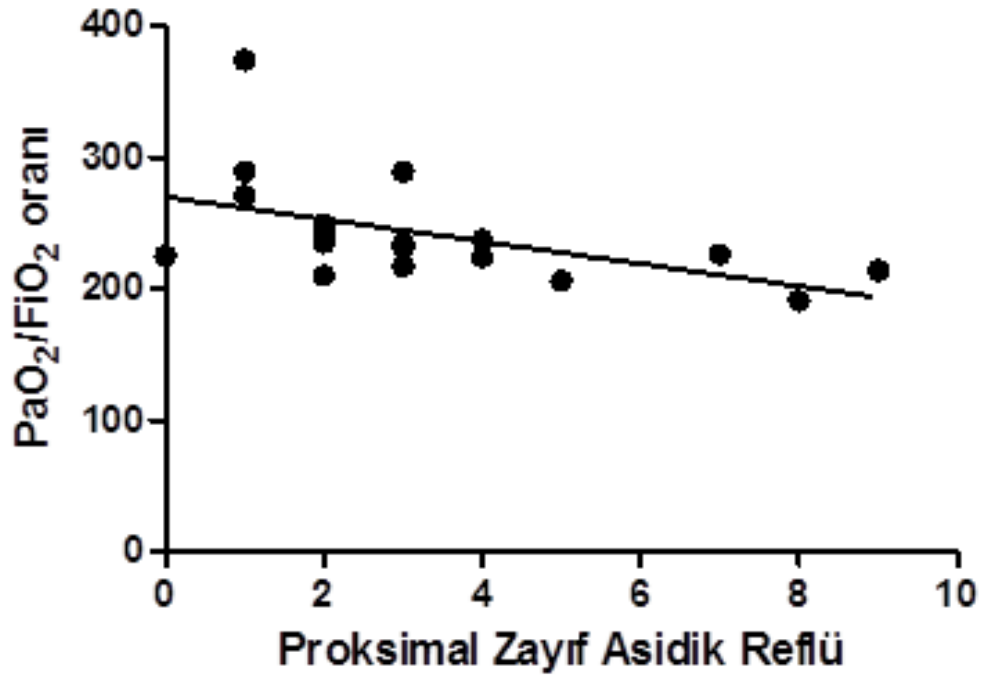
Tablo 4.4. Pepsin düzeyi ile impedans/pH değerlerinin korelasyon tablosu

	Pepsin düzeyi	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Gastrik pH	-0,194	0,41
Özofageal pH	0,138	0,56
Bolus temizleme zamanı (saniye)	-0,240	0,31
Asit temizleme zamanı (saniye)	0,148	0,53
Bolus maruziyeti (%24 saat)	0,251	0,29
Asit maruziyeti (%24 saat)	-0,039	0,87
Toplam reflü sıklığı/24 saat	0,411	0,07
Mikst gaz/sıvı reflü sıklığı/24 saat	0,228	0,33
Zayıf asidik reflü sıklığı/24 saat	0,615	0,004*
Asit reflü sıklığı/24 saat	0,007	0,97
Nonasit reflü sıklığı/24 saat	-0,075	0,75
Toplam proksimal reflü sıklığı/24 saat	0,489	0,029*
Proksimal zayıf asidik reflü sıklığı/24 saat	0,651	0,002*
Proksimal asit reflü sıklığı/24 saat	0,170	0,47



Şekil 4.9. PaO₂/FiO₂ oranı ile pepsin düzeyi arasındaki negatif korelasyon

Hastaların ventilatöre bağlı oldukları süre içerisinde ortalama PaO₂/FiO₂ oranı ile pepsin düzeyi arasında da anlamlı negatif bir korelasyon vardı ($r = -0,585$; $p = 0,007$) (Şekil 4.9). PaO₂/FiO₂ oranı ile zayıf asidik reflü sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($r = -0,295$; $p = 0,21$). PaO₂/FiO₂ oranı ile proksimal reflü sıklığı arasında ise anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ancak istatistiksel bir akım gözlemlendi ($r = -0,395$; $p = 0,085$).



Şekil 4.10. PaO₂/FiO₂ oranı ile proksimal zayıf asidik reflü sıklığı arasındaki negatif korelasyon

PaO₂/FiO₂ oranı ile proksimal zayıf asidik reflü sıklığı arasında anlamlı bir negatif korelasyon gözlemlendi ($r = -0,620$; $p = 0,004$) (Şekil 4.10).

5. TARTIŞMA

YBÜ’de yatan hastalarda VIP önemli bir mortalite ve morbidite sorunudur.² VIP patogeneğinde orofaringeal floranın çoklu ilaç dirençli gram negatif enteriklerle kolonize olmasının ve sonrasında bu bakterilerin orofaringeal sekresyonlarla ETT balonunun çevresindeki boşluklardan trakeobronşial ağaca inerek burada enfeksiyonu başlattığı düşünülmektedir.¹²⁷ Mide içeriğinin GÖR ile orofarinkse ve oradan da yine ETT balonu çevresinden trakeobronşial ağaca aspirasyonunda (gastropulmoner mikroaspirasyon) diğer bir önemli teoridir.⁷ Özofagus reflünün direkt etkilerine karşı reflü materyalinin temizlemesini sağlayan sekonder peristaltik hareketler,¹²⁸⁻¹³⁰ bikarbonat içeriği zengin olan tükürüğün yutulması¹³¹⁻¹³⁴ ve epitelyal hücreler arası ‘sıkı bağlantılar’^{135, 136} ile korunur. Havayollarında ise bu koruyucu mekanizmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle özofagusun dışına çıkan tek bir reflü olayı bile üst ve daha önemlisi alt solunum yollarında semptom ve bulgulara yol açabilmektedir.¹³⁷

GÖR ile VIP arasındaki ilişkiyi destekleyen önemli bir bulgu yarı-yatar pozisyonun VIP sıklığını yatar pozisyona kıyasla belirgin olarak azaltmasıdır.⁹⁰ Yarı yatar pozisyon orofaringeal sekresyonların yer çekiminin etkisiyle solunum yollarına inişini kolaylaştırırken, GÖR’ün özofagus içerisinde yükselmesini engellemektedir.⁶⁰ Bu bulgu ETT balonu çevresinden aspirasyonun yalnızca orofaringeal sekresyonlardan kaynaklanmadığını düşündürmektedir. Ancak yapılmış gözlemsel bir çalışma da yarı yatar pozisyonun her zaman optimal düzeyde sağlanmadığını, sıklıkla ortalama yatak eğiminin önerilen 30° altında kaldığını göstermiştir.¹³⁸ Ayrıca Marui ve ark. (2010) yarı-yatar pozisyonda tutulan 10 hastanın 7’sinde trakeal aspirasyonlarda pepsin pozitifliğini göstermiştir ve bu pozisyonun mikroaspirasyonu her zaman engellemediğini belirtmiştir.¹³⁹

GÖR ile solunum yolları arasındaki ilişki kritik hastalık süreci dışında da önemlidir. Epidemiyolojik çalışmalarda; GÖR ve solunum yolları hastalıklarının birlikteliğinin genel popülasyona göre daha sık olduğuna işaret etmektedir.¹⁴⁰⁻¹⁴² Bu

durum özellikle özofagus dışı reflü sendromları olarak adlandırılan reflü ilişkili astım ve kronik öksürük sendromunda öne çıkmaktadır.¹⁴³ Bu hastalıkların etyolojisinde bir çok faktörün yanı sıra GÖR'ünde rol oynadığı düşünülmektedir.^{143, 144} Ayrıca GÖR varlığının gösterildiği seçilmiş astım ve kronik öksürük sendromu hastasında GÖR'ün medikal ve cerrahi tedavisi solunum semptomlarını azalttığı gösterilmiştir.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

Gastropulmoner mikroaspirasyon ve solunum hastalıkları arasında ilişkide nedenselliğin ortaya konması için yapılan çalışmalarda en önemli kanıtlar solunum yollarında GİS kaynaklı maddelerin saptanması prensibine dayanır.¹³⁷ Bu sessiz aspirasyonun tanınmasında en güvenilir yöntemlerden biri solunum sekresyonlarında pepsin ölçümüdür.^{148, 149} Bu sekresyonlarda pepsin düzeyinin incelenmesi ile KOAH,¹⁵⁰ idyopatik pulmoner fibrozis,¹⁵¹ transplant akciğerlerde bronşiolitis obliterans^{152, 153} gibi birçok alt solunum yolu hastalığında gastropulmoner mikroaspirasyonun varlığı gösterilmiştir.

YBÜ'de yatan hastalarda da mide içeriğinin aspirasyonunu kolaylaştıran bir çok risk faktörü mevcuttur. Bunlar arasında entübasyon, stres ülser profilaksisi ve enteral beslenme ile gastrik alkalinizasyon, GÖR'ü kolaylaştıran yatar pozisyon, AÖS'nin içerisinden geçen nazogastrik/nazojejunal tüpler, AÖS'nin bazal basıncının azalması, kritik hastalık sürecinde gelişen mide boşalma hızında yavaşlama, özofageal hipomotilite ve tükürük üretiminde azalma nedeniyle reflünün özofagustan temizlemesinde gecikme sayılabilir.¹⁰⁷ YBÜ hastalarında VİP patogenezinin incelendiği çalışmalarda da daha çok mide içeriğinin solunum yollarında saptanması üzerine odaklanılmıştır.^{108, 154} Ne var ki, YBÜ hastalarında GÖR'ü direkt olarak inceleyen çalışma oldukça azdır.

Bu çalışmalardan biri Nind ve ark.(2005) tarafından yapılmış olan ve YBÜ'de GİS motilitesini inceleyen bir çalışmadır.¹²⁵ Bu çalışma da 11 erişkin entübe hastada 6 saat boyunca kombine özofageal intraluminal elektriksel impedans ve pHmetre yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca hastalar özofageal manometri ile de incelenmiş ve sağlıklı erişkinlerde reflünün en sık nedeni olan kısa süreli AÖS gevşemeleri

(TLESR) ile ilişkili reflünün kritik hastalarda gözlenmediğini ve tüm reflü olaylarının %55'inin düşük AÖS basıncı ile ilişkili, geriye kalan %45'inin ise öksürme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ayrıca kritik hastalarda sağlıklı erişkinlere kıyasla bolus ve asit temizleme için 6 kat uzun olduğuna dikkat çekmiştir. Bu uzamanın manometrik incelemede gözlenen özofageal hipomotilite yani reflü mayisinin özofagustan temizlemede rol oynayan sekonder peristaltik hareketlerin yokluğuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmada hastalar VİP gelişimi açısından değerlendirilmemiştir.

Abdel-Gawad ve ark. (2009) tarafından bildirilen bir diğer çalışmada ise pediatrik YBÜ'de yatan 24 hastada yalnızca pHmetre ile ölçümü yapılarak GÖR ile VİP arasındaki ilişki incelenmiştir.⁹ Asit reflünün VİP ile ilişkisinin olduğunun gözlemlendiği bu çalışma, ayrıca asit maruziyetinin de VİP olan hastalarda daha fazla olduğunu bildirmiştir.

Bizim çalışmamız, GÖR tanısında 24 saatlik kombine özofageal intraluminal impedans/pHmetre ile VİP ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır. Ayrıca üstte bahsedilen iki çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda hastaların hepsi asit baskılayıcı tedavi almaktaydı. Nitekim Nind ve ark.(2005) bu durumu çalışmalarının sınırlılıkları arasında belirterek; asit baskılayıcı tedavi alan hastalarda kombine özofageal intraluminal impedans/pHmetre ile çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu söylemiştir.¹²⁵ Bizim çalışmamız bu eksikliği doldurmaktadır. Nind ve ark.(2005) çalışmasında gözlemlendiği gibi bizim çalışmamızda da bolus temizleme zamanı sağlıklı yetişkinler için belirtilen ortanca değerlerin üzerindeydi (64,5 (29 – 77) sn). Ayrıca tek bir asidik reflünün bile özofageal pH'da uzun süre düşmeye yol açtığı gözlemlendi (asit temizleme zamanı: 134,5 (0-932) sn). özofageal ve gastrik pH 24 saat boyunca 6 hastada hiç 4'ün altına düşmedi. Geriye kalan 14 hastada yapılan alt analizde; 24 saat içerisinde gözlenen asit reflü sıklığı (6 (0-16)) sağlıklı erişkinler için belirtilen normal değerler içerisinde gözlemlendi. Özofageal asit maruziyeti 3 hasta dışında normal değerler içerisinde (3,2 (0,04 -33,5) % 24 saat) izlendi. Nind ve ark.(2005) çalışmasında asit maruziyeti ortanca %30 civarında bildirilmiştir¹²⁵ ancak belirtildiği üzere bizim çalışmamızda hastaların asit baskılayıcı tedavi alıyor olması iki çalışma

arasındaki bu farkı açıklayabilir. Nind ve ark.(2005) çalışmasındakine benzer olarak bolus ve asit temizleme zamanındaki uzama özofagusta bolus ve asit temizleyici mekanizmalar olan özofagusun peristaltik hareketlerinin ve tükürük üretiminin azalması ile açıklanabilir. Bolus ve asit temizleme süresindeki uzamanın 24 saatlik bolus ve asit maruziyetine yansımamasının nedeni toplam reflü sıklığının az olmasından ileri geliyor olabilir.

Bu çalışmada toplam reflü sıklığı incelendiğinde elde edilen değerlerin normal sınırlarda olduğu gözlenmiştir. Hatta bu sayı sağlıklı erişkinlerin ortanca değerlerinin de altındadır(N=30/24 saat). Bu durum mekanik ventilasyon sırasında intratorakal basıncın yükselerek reflüye karşı koruyucu bir mekanizma sağlıyor olması ile ilişkili olabilir. Nitekim Nind ve ark.(2005) reflü olaylarının daha çok aspirasyon için hastalar ventilatörden ayrıldığında ve öksürük refleksi tetiklendiği sırada olduğunu gözlemiştir.¹²⁵ Bizim çalışmamızda tüm reflü olaylarının %52'si zayıf asidik reflüye, %35'i asit ve %13'ü nonasit reflüydü. Zayıf asidik reflünün tüm reflü olayları içerisindeki oranında gözlenen bu artışın gastrik alkalinizasyon (gastrik pH 6,6 (2,2 - 7,4)) ile ilişkili olabileceği düşünüldü.¹⁵⁵ Yine de kritik hastalık sürecinde olmayan hastalarda asit baskılayıcı tedavi ile asit reflü sıklığında daha belirgin azalma bildirilmektedir. Bir çalışma asit reflü sıklığının tüm reflü olaylarına oranının PPI tedavisi ile %3'e gerilediğini bildirmiştir.¹⁵⁵ Ancak özellikle H₂RB alan YBÜ hastalarında her zaman beklenen cevabın görülemediğini dair kanıtlar vardır.¹⁵⁶

Çalışmamızda iki ay boyunca prospektif olarak takip edilen hastalar, VİP olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılarak birbiriyle karşılaştırıldı. Toplam proksimal reflü ve proksimal zayıf asidik reflü, VİP olan hastalarda olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha sık olarak gözlendi. Bu sonuçlar Abdel-Gawad ve ark. (2009) çalışması ile çelişir gibi gözükmemektedir ancak Abdel-Gawad ve ark. (2009) çalışması pediatrik hasta grubunda yapılmış bir çalışmadır.⁹ Bu nedenlerle aslında bizim çalışmamızdan farklı bir hasta grubu içermektedir. Daha önemlisi yalnızca pHmetre kullanılmış olması Abdel-Gawad ve ark. (2009) çalışmasının zayıf asidik reflüye duyarlılığını azaltmaktadır. Ayrıca bir diğer önemli sınırlılık, Abdel-Gawad ve ark. (2009) çalışmasına asit baskılayıcı tedavi alan ve enteral beslenen hastaların

dahil edilmemiş olmasıdır ve bu nedenle bu çalışma YBÜ’de yatan hasta popülasyonunu tam olarak temsil etmemektedir.

Altıntaş ve ark.(2011) YBÜ’de parenteral beslenen hastalarla, çoğu postpilorik olmak üzere enteral beslenen hastalar arasında VİP açısından fark olmadığını bildirmiştir.¹⁵⁷ Başka bir çalışma postpilorik beslenme sırasında, parenteral beslenmeye göre gastrik pH’nın düştüğü gösterilmiştir.¹⁵⁸ Dolayısıyla parenteral beslenen hastalarda gastrik alkalinizasyonun ve buna bağlı olarak reflü asiditesinin enteral beslenen hastalara göre farklı olması beklenmektedir. Bu iki grup arasında VİP sıklığı açısından fark olmaması, reflü mayisinin asiditesinin VİP gelişimi açısından daha az önemli olduğuna işaret etmektedir. Benzer şekilde Bonten ve ark (1995) gastrik pH’nın VAP gelişimine etkisi olmadığını göstermiştir.⁹⁴ Bu araştırmalar, bizim sonuçlarımızla birlikte değerlendirildiğinde reflü mayisinin proksimal yayılımının (ve mikroaspirasyonunun), asit, zayıf asit veya nonasit karakterinden daha önemli olduğunu düşündürmektedir.

İmpedans/pH değerlerine ek olarak, bizim çalışmamızda hastalardan entübasyon sonrası 3. gün yapılan DTA’da pepsin düzeyi ölçüldü. Yalnızca midede üretilen bir enzim olan pepsinin solunum yolu sekresyonlarında saptanması gastropulmoner mikroaspirasyonun belirteci olarak kabul edilmektedir¹⁵⁹ ve solunum yolu patolojileri ile ilişkisine dair yapılmış birçok çalışma mevcuttur¹⁵⁰⁻¹⁵³. Bizim çalışmamızda DTA’ da pepsin düzeyi açısından VİP olanlar (39,82 (16,9 - 204,3)ng/ml) ile olmayanlar (21,97 (1,6 - 196,7) ng/ml) arasında sayısal bir fark olmasına karşın bu sonuç anlamlı değildi (p=0,14). Ancak bu çalışma pepsin düzeyinin VİP ile ilişkisini değerlendirme amacı gütmemektedir. Daha önce yapılmış çalışmalar DTA’da pepsin düzeyi ile değerlendirilen mikroaspirasyonun VİP ile ilişkisini net olarak ortaya koymuştur. Örneğin Metheny ve ark. (2006) YBÜ’de yatan 360 hasta da yaklaşık 5587 DTA örneğini değerlendirmiştir.⁷ Çalışmaya alınan hastaların yüzde 88,9’unda en az bir DTA’da pepsin pozitifliği bulunmuştur ve VİP gelişen hastalarda pepsin saptanan DTA sayısının VİP olmayanlara kıyasla daha fazla olduğunu göstermiştir. Ayrıca mikroaspirasyon için risk faktörleri değerlendirilmiş ve kusma, yatay pozisyon, gastrik beslenme, yüksek Glasgow koma

skalası skoru ve daha önce bilinen GÖR hastalığı, mikroaspirasyon ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma pepsin ile saptanan gastropulmoner mikroaspirasyonun VİP için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Her ne kadar teorik olarak anlamlı gelse de, daha önce YBÜ'de solunum yollarında saptanan pepsinin GÖR kaynaklığı olduğu gösterilmemiştir. Bizim çalışmamızda proksimal reflü ile pepsin düzeyi arasında saptanan kuvvetli korelasyon bu ilişkiye dair önemli bir kanıttır.

Çalışmamızın en önemli sonuçlarından biri pepsin düzeyi ve proksimal zayıf asidik reflü ile PaO₂/FiO₂ oranı arasında kuvvetli bir negatif korelasyon olduğunun görülmesidir. Macharia ve ark. (2012) çeşitli nedenlerle ventilatöre bağımlı olan ve beraberinde ciddi GÖR tanısı almış 14 bebekte fundoplikasyon sonrası ventilatörden ayrılmanın mümkün olduğu göstermiştir.¹⁶⁰ Benzer olarak Reid ve ark. (1990) akciğer transplantasyonu yapılmış hastalarda GÖR ile solunum fonksiyonlarında kötüleşme olduğunu göstermiş ve bu hastalarda antireflü cerrahisine dikkat çekmiştir.¹⁶¹ Hoppo ve ark. (2011) GÖR olduğu gösterilen transplant hastaları ve son dönem akciğer hastalığı olan transplantasyon öncesi hastalarda, antireflü cerrahisinin sonuçlarını değerlendirmiştir.¹⁶² Bu çalışma antireflü cerrahisi sonrasında değerlendirilen solunum fonksiyon testlerinde iyileşme göstermiş, akut rejeksiyon ve pnömoni ataklarının azaldığına dikkat çekmiştir. Kronik rejeksiyonda da benzer sonuçlar bildiren bir diğer grup, akciğer transplantasyonu hastalarının akciğerlerinde mukosilyer temizlemenin ve öksürük refleksinin yeteriz olduğunu, cerrahi sırasında vagal sinir hasarına ve kullanılan ilaçlar bağlı olarak GİS motilitesinde azalma olduğuna işaret etmektedir ve bu nedenlere bu hastaların gastropulmoner mikroaspirasyona daha duyarlı olduğunu belirtmektedir.¹⁶² Bu değerlendirme, YBÜ'de yatan entübe hastalarda da benzer korunma mekanizmalarının bozulduğu^{107, 163, 164} düşünüldüğünde mikroaspirasyona ve GÖR'e bağlı PaO₂/FiO₂ oranında kötüleşmeye işaret eden sonuçlarımızla uyumludur. Özetle önceki çalışmaların sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde, bizim çalışmamız YBÜ'de yatan hastalarda GÖR ve mikroaspirasyonun, VİP ile ilişkili olmasının yanı sıra, akciğer fonksiyonları üzerindeki negatif etkisine işaret etmektedir.

Çalışmamızın bir takım sınırlılıkları bulunmaktadır. Nöroloji ve Dahiliye yoğun bakım ünitelerinde yatak eğimi 30-45° olarak hedeflenmektedir fakat bu çalışmada mikroaspirasyon için en önemli risk faktörü olan yatak eğimi ölçülemediği. Yatak eğimine benzer şekilde mikroaspirasyon için risk faktörleri arasında sayılan kusma, gastrik beslenme, glasgow koma skalası ve daha önce bilinen GÖR hastalığı⁷ açısından hastalar değerlendirilmemiştir. Bunun nedeni çalışmamızın entübe ve mekanik olarak ventile edilen hastalarda mikroaspirasyon ile reflü arasındaki ilişkiyi tanımlamayı hedeflemiş olması ve daha önce yapılmış çalışmalarda ortaya konmuş olan mikroaspirasyon için risk faktörlerini belirleme amacı gütmemesidir. Bu çalışmada iki farklı YBÜ'den (Nöroloji ve Dahiliye YBÜ) hasta alınmıştır ve bu iki YBÜ'deki farklı uygulamalar hastalar arasında farklara yol açmış olabilir. Bu heterojen hasta popülasyonunun çalışmanın önemli bir sınırlılığı olduğu düşünülmektedir. Örneğin H₂RB ile PPI kullanımının etkileri, biri nöroloji YBÜ'de, diğeri dahiliye YBÜ'de kullanıldığından kıyaslanamamıştır. Ancak daha önce belirtildiği gibi bu ilaçların hedeflediği gastrik pH'nın proksimal reflü sıklığı ve mikroaspirasyon üzerine etkisi olmadığı düşünülmektedir. Yine de stres ülser profilaksisi için kullanılan H₂RB ile PPI'nin etkilerinin VİP gelişimi açısından kıyaslandığı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı çalışmanın diğeri bir sınırlılığıdır. İleride mikroaspirasyon risk faktörlerinin de kontrol edildiği daha büyük ve homojen hasta gruplarında çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

Son olarak YBÜ hastalarında reflü sıklığı sağlıklı yetişkinlere kıyasla artmamıştır. Bu grupta en sık gözlenen reflü olayı zayıf asidik reflüdür. Proksimal reflü, özellikle proksimal zayıf asidik reflü mide içeriğinin mikroaspirasyonuna yol açmaktadır. Bu durum YBÜ'de VİP gelişimi ile ilişkilidir ve tüm YBÜ hastalarında akciğer fonksiyonları üzerine negatif etkileri olduğunu düşündüren sonuçlara ulaşmıştır. Kritik hastalarda bu etkinin kanıtlanması için daha büyük çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır ancak bizim çalışmamızın daha sonra yapılacak çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada YBÜ hastalarında GÖR'ün kimyasal ve fiziksel özellikleri değerlendirildi ve VİP ile arasındaki ilişki ele alındı.

Tüm reflü olayları içerisinde zayıf asidik reflünün YBÜ'de yatan ve asit baskılayıcı tedavi alan entübe hastalarda en sık reflü türü olduğu gözlemlendi. Bolus temizleme zamanı YBÜ hastalarında sağlıklı erişkinlerde gözlenen normal değerlere göre yaklaşık 6 kat uzundu. Benzer şekilde asit reflünün olduğu hastalarda yapılan alt analizde asit temizleme zamanı sağlıklı erişkinlerinkine kıyasla uzun olarak gözlemlendi. Bu sonuçlar, daha önce yapılmış çalışmalarda gösterildiği gibi YBÜ'de yatan hastalarda özofageal hipomotilitenin varlığına işaret etmektedir. Ancak bolus ve asit maruziyeti normal değerler içerisindeydi. Bolus ve asit temizleme zamanlarındaki uzamanın 24 saatlik maruziyet süresine yansımamasının nedeninin YBÜ hastalarında gözlenen toplam reflü sıklığının sağlıklı erişkin hastalarda gözlenen sıklığa göre yaklaşık 6 kat daha az olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Reflü sıklığındaki bu düşüşün, mekanik ventilasyon ile yükselen intratorasik basıncın koruyucu etkisinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Hastalar VİP olan ve VİP olmayanlar olarak iki gruba ayrıldıktan sonra hastaların klinik bulguları karşılaştırıldığında, beklendiği gibi YBÜ'de kalma süresi VİP olan hastalarda, VİP olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha uzundu. Ventilatör ihtiyacı VİP olan hastalarda olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha uzun süre oldu. Ventilatöre bağlı oldukları süre içerisinde ortalama PaO_2/FiO_2 oranı VİP olan hastalarda VİP olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü. PEEP ihtiyacı açısından ise VİP olan hastalarla olmayanlar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ancak VİP olmayan hastalar lehine istatistiksel bir akım gözlemlendi.

24 saatlik impedans/pHmetre değerleri karşılaştırıldığında toplam proksimal reflü sıklığı VİP olan hastalarda, VİP olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha sıklı. Proksimal zayıf asidik reflü sıklığı VİP olan hastalarda VİP olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha sıklı. Proksimal asit reflü sıklığı açısından

VİP olan hastalar ile VİP olmayanlar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu sonuçlar zayıf asidik reflünün VİP patogenezindeki yerine işaret etmektedir. Tüm hastalarda pepsin düzeyleri ile impedans/pH değerlerinin korelasyonu incelendiğinde, pepsin düzeyi ile toplam proksimal reflü sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlendi. Yine pepsin düzeyi ile proksimal zayıf asidik reflü sıklığı arasında da anlamlı bir korelasyon gözlemlendi. Bu sonuçlar YBÜ’de yatan hastalarda pepsinin akciğerlere gerçekten de GÖR yoluyla geldiğine işaret etmektedir. Bu da proksimal reflünün mikroaspirasyona yol açarak VİP gelişimine katkıda bulunduğu hipotezini desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005; **171**(4): 388-416.
2. Bouadma L, Wolff M, Lucet JC. Ventilator-associated pneumonia and its prevention. *Current opinion in infectious diseases*. 2012; **25**(4): 395-404.
3. Rello J, Lode H, Cornaglia G, Masterton R. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive care medicine*. 2010; **36**(5): 773-80.
4. Albertos R, Caralt B, Rello J. Ventilator-associated pneumonia management in critical illness. *Current opinion in gastroenterology*. 2011; **27**(2): 160-6.
5. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respiratory care*. 2005; **50**(6): 725-39; discussion 39-41.
6. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Hernandez C, Gonzalez J, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999; **159**(1): 188-98.
7. Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, Stewart BJ, Oliver DA, Kollef MH. Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: frequency, outcomes, and risk factors. *Critical care medicine*. 2006; **34**(4): 1007-15.
8. Torres A, El-Ebiary M, Soler N, Monton C, Fabregas N, Hernandez C. Stomach as a source of colonization of the respiratory tract during mechanical ventilation: association with ventilator-associated pneumonia. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1996; **9**(8): 1729-35.
9. Abdel-Gawad TA, El-Hodhod MA, Ibrahim HM, Michael YW. Gastroesophageal reflux in mechanically ventilated pediatric patients and its relation to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2009; **13**(5): R164.
10. Mims JW. The impact of extra-esophageal reflux upon diseases of the upper respiratory tract. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2008; **16**(3): 242-6.
11. Bredenoord AJ, Tutuian R, Smout AJ, Castell DO. Technology review: Esophageal impedance monitoring. *The American journal of gastroenterology*. 2007; **102**(1): 187-94.
12. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*. 2004; **53**(7): 1024-31.
13. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, Giannini E, Savarino V. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux literature review. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2004; **36**(9): 565-9.

14. Ciriza-de-Los-Rios C, Canga-Rodriguez-Valcarcel F. High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: novel techniques for the advancement of knowledge on esophageal function and their clinical role. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2009; **101**(12): 861-9.
15. Shorr AF, Chan CM, Zilberberg MD. Diagnostics and epidemiology in ventilator-associated pneumonia. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2011; **5**(2): 121-30.
16. Klompas M. Interobserver variability in ventilator-associated pneumonia surveillance. *American journal of infection control*. 2010; **38**(3): 237-9.
17. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007; **297**(14): 1583-93.
18. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Neviere R, Saulnier F, Mathieu D, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995; **151**(6): 1878-88.
19. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *The New England journal of medicine*. 2006; **355**(25): 2619-30.
20. Niederman MS. The argument against using quantitative cultures in clinical trials and for the management of ventilator-associated pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010; **51 Suppl 1**: S93-9.
21. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care*. 2008; **12**(2): R56.
22. HELICS-ICU working group Surveillance of Nosocomial Infections in Intensive Care Units. Protocol, version 6.1. IPH/EPI reports D/2004/2505/48. 2004.
23. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012; **307**(23): 2526-33.
24. Shorr AF, Cook D, Jiang X, Muscedere J, Heyland D. Correlates of clinical failure in ventilator-associated pneumonia: insights from a large, randomized trial. *Journal of critical care*. 2008; **23**(1): 64-73.
25. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Critical care medicine*. 2003; **31**(3): 676-82.
26. Tseng CC, Huang KT, Chen YC, Wang CC, Liu SF, Tu ML, et al. Factors predicting ventilator dependence in patients with ventilator-associated pneumonia. *TheScientificWorldJournal*. 2012; **2012**: 547241.
27. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Critical care medicine*. 2005; **33**(10): 2184-93.
28. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2000; **21**(8): 510-5.

29. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Critical care medicine*. 1999; **27**(5): 887-92.
30. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002; **165**(7): 867-903.
31. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002; **122**(6): 2115-21.
32. Thomas BW, Maxwell RA, Dart BW, Hartmann EH, Bates DL, Mejia VA, et al. Errors in administrative-reported ventilator-associated pneumonia rates: are never events really so? *The American surgeon*. 2011; **77**(8): 998-1002.
33. Klompas M, Platt R. Ventilator-associated pneumonia--the wrong quality measure for benchmarking. *Annals of internal medicine*. 2007; **147**(11): 803-5.
34. Nouridine K, Combes P, Carton MJ, Beuret P, Cannamela A, Ducreux JC. Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive care medicine*. 1999; **25**(6): 567-73.
35. Langer M, Mosconi P, Cigada M, Mandelli M. Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. Intensive Care Unit Group of Infection Control. *The American review of respiratory disease*. 1989; **140**(2): 302-5.
36. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, Medeiros EA, Todi SK, Gomez DY, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *American journal of infection control*. 2010; **38**(2): 95-104 e2.
37. Alp E, Kalin G, Coskun R, Sungur M, Guven M, Doganay M. Economic burden of ventilator-associated pneumonia in a developing country. *The Journal of hospital infection*. 2012; **81**(2): 128-30.
38. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan OA, Ozgultekin A, Yalcin AN, Koksall I, et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *The Journal of hospital infection*. 2007; **65**(3): 251-7.
39. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999; **159**(4 Pt 1): 1249-56.
40. Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, Anzueto A, Abroug F, Palizas F, et al. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Journal of critical care*. 2006; **21**(1): 56-65.
41. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *The American journal of medicine*. 1993; **94**(3): 281-8.
42. Craig CP, Connelly S. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. *American journal of infection control*. 1984; **12**(4): 233-8.
43. Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vesin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011; **184**(10): 1133-9.

44. Timsit JF, Zahar JR, Chevret S. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. *Current opinion in critical care*. 2011; **17**(5): 464-71.
45. Agrafiotis M, Siempos, II, Ntaidou TK, Falagas ME. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2011; **15**(9): 1154-63, i-v.
46. Nguile-Makao M, Zahar JR, Francois A, Tabah A, Garrouste-Orgeas M, Allaouchiche B, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive care medicine*. 2010; **36**(5): 781-9.
47. Valles J, Pobo A, Garcia-Esquirol O, Mariscal D, Real J, Fernandez R. Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset. *Intensive care medicine*. 2007; **33**(8): 1363-8.
48. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Critical care medicine*. 2001; **29**(12): 2303-9.
49. Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 1996; **17**(8): 552-7.
50. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2012; **33**(3): 250-6.
51. Karaoglan H, Yalcin AN, Cengiz M, Ramazanoglu A, Ogunc D, Hakan R, et al. Cost analysis of ventilator-associated pneumonia in Turkish medical-surgical intensive care units. *Le infezioni in medicina : rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive*. 2010; **18**(4): 248-55.
52. Erdem I, Ozgultekin A, Inan AS, Dincer E, Turan G, Ceran N, et al. Incidence, etiology, and antibiotic resistance patterns of gram-negative microorganisms isolated from patients with ventilator-associated pneumonia in a medical-surgical intensive care unit of a teaching hospital in Istanbul, Turkey (2004-2006). *Japanese journal of infectious diseases*. 2008; **61**(5): 339-42.
53. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Valles J, Rello J. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest*. 1997; **112**(4): 1050-4.
54. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaut D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998; **157**(2): 531-9.
55. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. 1993. *Chest*. 2009; **136**(5 Suppl): e30.
56. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1993; **270**(16): 1965-70.

57. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997; **155**(5): 1729-34.
58. 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**(5): 1434-42.
59. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efrimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, et al. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive care medicine*. 2005; **31**(11): 1488-94.
60. Li Bassi G, Ferrer M, Ranzani OT, Marti J, Berra L, Fernandez L, et al. Prevention of VAP: role of the artificial airway, body position and setting the ventilator. *New Developments in Mechanical Ventilation, European Respiratory Society Monographs*. 2012; **55**: 153-68.
61. Berra L, Kolobow T. Ventilator-associated pneumonia or endotracheal tube-associated pneumonia or none of the above? Lessons learned from laboratory animal studies. *Anesthesiology*. 2009; **111**(4): 921-2; author reply 2-3.
62. Carroll RG, McGinnis GE, Grenvik A. Performance characteristics of tracheal cuffs. *International anesthesiology clinics*. 1974; **12**(3): 111-41.
63. Seegobin RD, van Hasselt GL. Aspiration beyond endotracheal cuffs. *Canadian Anaesthetists' Society journal*. 1986; **33**(3 Pt 1): 273-9.
64. Dullenkopf A, Gerber A, Weiss M. Fluid leakage past tracheal tube cuffs: evaluation of the new Microcuff endotracheal tube. *Intensive care medicine*. 2003; **29**(10): 1849-53.
65. Pavlin EG, VanNimwegan D, Hornbein TF. Failure of a high-compliance low-pressure cuff to prevent aspiration. *Anesthesiology*. 1975; **42**(2): 216-9.
66. Kelley SD. Number needed to treat for subglottic secretion drainage technology as a ventilator-associated pneumonia prevention strategy. *Crit Care*. 2012; **16**(5): 446.
67. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, Jiang X, Laporta D, Heyland DK. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*. 2011; **39**(8): 1985-91.
68. Fernandez JF, Levine SM, Restrepo MI. Technologic advances in endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2012; **142**(1): 231-8.
69. Cai S, Zhang J, Qian G. [Correlation of endotracheal tube biofilm and recurrent ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 2001; **24**(6): 339-41.
70. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, Byers LM, Jones DS, Goldsmith CE, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive care medicine*. 1999; **25**(10): 1072-6.
71. Berra L, De Marchi L, Yu ZX, Laquerriere P, Baccarelli A, Kolobow T. Endotracheal tubes coated with antiseptics decrease bacterial colonization of the ventilator circuits, lungs, and endotracheal tube. *Anesthesiology*. 2004; **100**(6): 1446-56.

72. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, Veremakis C, Kerr KM, Margolis BD, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008; **300**(7): 805-13.
73. George DL, Falk PS, Wunderink RG, Leeper KV, Jr., Meduri GU, Steere EL, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998; **158**(6): 1839-47.
74. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Okada M, Zambon J, Aquilina A, et al. Colonization of dental plaques: a reservoir of respiratory pathogens for hospital-acquired pneumonia in institutionalized elders. *Chest*. 2004; **126**(5): 1575-82.
75. Garcia R. A review of the possible role of oral and dental colonization on the occurrence of health care-associated pneumonia: underappreciated risk and a call for interventions. *American journal of infection control*. 2005; **33**(9): 527-41.
76. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997; **156**(5): 1647-55.
77. Bonten MJ, Bergmans DC, Ambergen AW, de Leeuw PW, van der Geest S, Stobberingh EE, et al. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996; **154**(5): 1339-46.
78. Tantipong H, Morkhareonpong C, Jaiyindee S, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2008; **29**(2): 131-6.
79. Bregeon F, Papazian L, Delpierre S, Kajikawa O, Payan MJ, Martin TR, et al. Role of proinflammatory activity contained in gastric juice from intensive care unit patients to induce lung injury in a rabbit aspiration model. *Critical care medicine*. 2008; **36**(12): 3205-12.
80. Porembka DT, Kier A, Sehlhorst S, Boyce S, Orlowski JP, Davis K. The Pathophysiologic Changes Following Bile Aspiration in a Porcine Lung Model. *Chest*. 1993; **104**(3): 919-24.
81. Wu YC, Hsu PK, Su KC, Liu LY, Tsai CC, Tsai SH, et al. Bile Acid Aspiration in Suspected Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. 2009; **136**(1): 118-24.
82. du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, Lisbon A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. *Lancet*. 1982; **1**(8266): 242-5.
83. Daschner F, Kappstein I, Engels I, Reuschenbach K, Pfisterer J, Krieg N, et al. Stress ulcer prophylaxis and ventilation pneumonia: prevention by antibacterial cytoprotective agents? *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 1988; **9**(2): 59-65.
84. Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Influence of gastric acidity on bacterial and parasitic enteric infections. A perspective. *Annals of internal medicine*. 1973; **78**(2): 271-6.

85. Donowitz LG, Page MC, Mileur BL, Guenther SH. Alteration of normal gastric flora in critical care patients receiving antacid and cimetidine therapy. *Infection control : IC*. 1986; **7**(1): 23-6.
86. Heyland D, Mandell LA. Gastric colonization by gram-negative bacilli and nosocomial pneumonia in the intensive care unit patient. Evidence for causation. *Chest*. 1992; **101**(1): 187-93.
87. Torres A, el-Ebiary M, Gonzalez J, Ferrer M, Puig de la Bellacasa J, Gene A, et al. Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation. *The American review of respiratory disease*. 1993; **148**(2): 352-7.
88. Inglis TJ, Sherratt MJ, Sproat LJ, Gibson JS, Hawkey PM. Gastrointestinal dysfunction and bacterial colonisation of the ventilated lung. *Lancet*. 1993; **341**(8850): 911-3.
89. Li Bassi G, Torres A. Ventilator-associated pneumonia: role of positioning. *Current opinion in critical care*. 2011; **17**(1): 57-63.
90. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet*. 1999; **354**(9193): 1851-8.
91. Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2000; **321**(7269): 1103-6.
92. Thomason MH, Payseur ES, Hakenewerth AM, Norton HJ, Mehta B, Reeves TR, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated trauma patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, antacid, and ranitidine. *The Journal of trauma*. 1996; **41**(3): 503-8.
93. Prod'homme G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chiolerio R, Schaller MD, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1994; **120**(8): 653-62.
94. Bonten MJ, Gaillard CA, van der Geest S, van Tiel FH, Beysens AJ, Smeets HG, et al. The role of intragastric acidity and stress ulcer prophylaxis on colonization and infection in mechanically ventilated ICU patients. A stratified, randomized, double-blind study of sucralfate versus antacids. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995; **152**(6 Pt 1): 1825-34.
95. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *The New England journal of medicine*. 1998; **338**(12): 791-7.
96. Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Crit Care*. 2010; **14**(5): R194.
97. Miano TA, Reichert MG, Houle TT, MacGregor DA, Kincaid EH, Bowton DL. Nosocomial pneumonia risk and stress ulcer prophylaxis: a comparison of pantoprazole vs ranitidine in cardiothoracic surgery patients. *Chest*. 2009; **136**(2): 440-7.

98. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2011; **183**(3): 310-9.
99. Pingleton SK, Hinthorn DR, Liu C. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation. Multiple sources of tracheal colonization include the stomach. *The American journal of medicine*. 1986; **80**(5): 827-32.
100. Heyland DK, Drover JW, Dhaliwal R, Greenwood J. Optimizing the benefits and minimizing the risks of enteral nutrition in the critically ill: role of small bowel feeding. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2002; **26**(6 Suppl): S51-5; discussion S6-7.
101. Ibanez J, Penafiel A, Raurich JM, Marse P, Jorda R, Mata F. Gastroesophageal reflux in intubated patients receiving enteral nutrition: effect of supine and semirecumbent positions. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 1992; **16**(5): 419-22.
102. Ibanez J, Penafiel A, Marse P, Jorda R, Raurich JM, Mata F. Incidence of gastroesophageal reflux and aspiration in mechanically ventilated patients using small-bore nasogastric tubes. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2000; **24**(2): 103-6.
103. Kostadima E, Kaditis AG, Alexopoulos EI, Zakyntinos E, Sfyas D. Early gastrostomy reduces the rate of ventilator-associated pneumonia in stroke or head injury patients. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2005; **26**(1): 106-11.
104. Kolbel CB, Rippel K, Klar H, Singer MV, van Ackern K, Fiedler F. Esophageal motility disorders in critically ill patients: a 24-hour manometric study. *Intensive care medicine*. 2000; **26**(10): 1421-7.
105. Nguyen NQ, Fraser RJ, Chapman M, Bryant LK, Holloway RH, Vozzo R, et al. Proximal gastric response to small intestinal nutrients is abnormal in mechanically ventilated critically ill patients. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2006; **12**(27): 4383-8.
106. Chapman M, Fraser R, Vozzo R, Bryant L, Tam W, Nguyen N, et al. Antro-pyloro-duodenal motor responses to gastric and duodenal nutrient in critically ill patients. *Gut*. 2005; **54**(10): 1384-90.
107. Quigley EM. Critical care dysmotility: abnormal foregut motor function in the ICU/ITU patient. *Gut*. 2005; **54**(10): 1351-2; discussion 84-90.
108. Nseir S, Zerimech F, Jaillette E, Artru F, Balduyck M. Microaspiration in intubated critically ill patients: diagnosis and prevention. *Infectious disorders drug targets*. 2011; **11**(4): 413-23.
109. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Piera C, el-Ebiary M, de la Bellacasa JP, et al. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995; **152**(4 Pt 1): 1387-90.
110. Metheny NA, Chang YH, Ye JS, Edwards SJ, Defer J, Dahms TE, et al. Pepsin as a marker for pulmonary aspiration. *American Journal of Critical Care*. 2002; **11**(2): 150-4.
111. Metheny NA, Dahms TE, Chang YH, Stewart BJ, Frank PA, Clouse RE. Detection of pepsin in tracheal secretions after forced small-volume aspirations of gastric juice. *Jpen-Parenter Enter*. 2004; **28**(2): 79-84.

112. Ghoshal UC, Singh R, Misra A. Esophageal function tests in clinical practice: a review. *Tropical gastroenterology : official journal of the Digestive Diseases Foundation*. 2010; **31**(3): 145-54.
113. Tutuian R, Castell DO. Review article: complete gastro-oesophageal reflux monitoring - combined pH and impedance. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006; **24 Suppl 2**: 27-37.
114. Kessing BF, Smout AJ, Bredenoord AJ. Clinical applications of esophageal impedance monitoring and high-resolution manometry. *Current gastroenterology reports*. 2012; **14**(3): 197-205.
115. Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *The American journal of gastroenterology*. 2005; **100**(2): 283-9.
116. Dreuw B, Fass J, Buchin P, Silny J, Rau G, Schumpelick V. [Combined pH measurement and multiple impedance variation assessments--validation of a new technique for detection of non-acid reflux in the esophagus]. *Langenbecks Archiv fur Chirurgie Supplement Kongressband Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie Kongress*. 1998; **115**: 1143-5.
117. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Supragastric belching in patients with reflux symptoms. *The American journal of gastroenterology*. 2009; **104**(8): 1992-7.
118. Bredenoord AJ, Weusten BL, Sifrim D, Timmer R, Smout AJ. Aerophagia, gastric, and supragastric belching: a study using intraluminal electrical impedance monitoring. *Gut*. 2004; **53**(11): 1561-5.
119. Zerbib F, Roman S, Ropert A, des Varannes SB, Poudoux P, Chaput U, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *The American journal of gastroenterology*. 2006; **101**(9): 1956-63.
120. Altan E, Blondeau K, Pauwels A, Farre R, Tack J. Evolving pharmacological approaches in gastroesophageal reflux disease. *Expert opinion on emerging drugs*. 2012; **17**(3): 347-59.
121. Malhotra A, Freston JW, Aziz K. Use of pH-impedance testing to evaluate patients with suspected extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008; **42**(3): 271-8.
122. Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest*. 2006; **130**(2): 386-91.
123. Fass J, Silny J, Braun J, Heindrichs U, Dreuw B, Schumpelick V, et al. Measuring esophageal motility with a new intraluminal impedance device. First clinical results in reflux patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1994; **29**(8): 693-702.
124. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *The American journal of gastroenterology*. 2004; **99**(6): 1037-43.
125. Nind G, Chen WH, Protheroe R, Iwakiri K, Fraser R, Young R, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in critically ill mechanically ventilated patients. *Gastroenterology*. 2005; **128**(3): 600-6.

126. Tutuian R, Mainie I, Agrawal A. Normal values for ambulatory 24-h combined impedance-pH monitoring on acid suppressive therapy. *Gastroenterology*. 2006; **130** (Suppl 2): A171.
127. Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *BMJ*. 2012; **344**: e3325.
128. Ho SC, Chang CS, Wu CY, Chen GH. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Digestive diseases and sciences*. 2002; **47**(3): 652-6.
129. Allen ML, Castell JA, DiMarino AJ, Jr. Mechanisms of gastroesophageal acid reflux and esophageal acid clearance in heartburn patients. *The American journal of gastroenterology*. 1996; **91**(9): 1739-44.
130. Simren M, Silny J, Holloway R, Tack J, Janssens J, Sifrim D. Relevance of ineffective oesophageal motility during oesophageal acid clearance. *Gut*. 2003; **52**(6): 784-90.
131. Helm JF, Dodds WJ, Riedel DR, Teeter BC, Hogan WJ, Arndorfer RC. Determinants of esophageal acid clearance in normal subjects. *Gastroenterology*. 1983; **85**(3): 607-12.
132. Ferguson MK, Ryan JW, Little AG, Skinner DB. Esophageal emptying and acid neutralization in patients with symptoms of esophageal reflux. *Annals of surgery*. 1985; **201**(6): 728-35.
133. Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, Palmer DW, Hogan WJ, Teeter BC. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *The New England journal of medicine*. 1984; **310**(5): 284-8.
134. Volter F, Fain O, Mathieu E, Thomas M. Esophageal function and Sjogren's syndrome. *Digestive diseases and sciences*. 2004; **49**(2): 248-53.
135. Monkemuller K, Wex T, Kuester D, Fry LC, Kandulski A, Kropf S, et al. Role of tight junction proteins in gastroesophageal reflux disease. *BMC gastroenterology*. 2012; **12**(1): 128.
136. Miwa H, Asaoka D, Hojo M, Iijima K, Sato N. [GERD and tight junction proteins of the esophageal mucosa]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2004; **62**(8): 1441-6.
137. Poelmans J, Tack J. Extraoesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Gut*. 2005; **54**(10): 1492-9.
138. Vinagre Gaspar R, Morales Sanchez C, Frade Mera MJ, Zaragoza Garcia I, Guirao Moya A, Cuenca Solanas M, et al. [Evaluation of the compliance of semirecumbent position between 30-45 degrees in intubated patients]. *Enfermeria intensiva / Sociedad Espanola de Enfermeria Intensiva y Unidades Coronarias*. 2011; **22**(3): 117-24.
139. Mauri T, Berra L, Kumwilaisak K, Pivi S, Ufberg JW, Kueppers F, et al. Lateral-horizontal patient position and horizontal orientation of the endotracheal tube to prevent aspiration in adult surgical intensive care unit patients: a feasibility study. *Respiratory care*. 2010; **55**(3): 294-302.
140. Roka R, Rosztoczy A, Izbeki F, Taybani Z, Kiss I, Lonovics J, et al. Prevalence of respiratory symptoms and diseases associated with gastroesophageal reflux disease. *Digestion*. 2005; **71**(2): 92-6.
141. el-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology*. 1997; **113**(3): 755-60.

142. Locke GR, 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997; **112**(5): 1448-56.
143. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American journal of gastroenterology*. 2006; **101**(8): 1900-20; quiz 43.
144. Vakil N. Disease definition, clinical manifestations, epidemiology and natural history of GERD. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2010; **24**(6): 759-64.
145. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *The American journal of gastroenterology*. 1999; **94**(11): 3131-8.
146. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2000; **16**(4): 633-8.
147. Liang B, Yi Q, Feng Y. Association of gastroesophageal reflux disease with asthma control. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2012.
148. Farrell S, McMaster C, Gibson D, Shields MD, McCallion WA. Pepsin in bronchoalveolar lavage fluid: a specific and sensitive method of diagnosing gastro-oesophageal reflux-related pulmonary aspiration. *Journal of pediatric surgery*. 2006; **41**(2): 289-93.
149. Metheny NA, Dahms TE, Chang YH, Stewart BJ, Frank PA, Clouse RE. Detection of pepsin in tracheal secretions after forced small-volume aspirations of gastric juice. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2004; **28**(2): 79-84.
150. Timms C, Thomas PS, Yates DH. Detection of gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in patients with obstructive lung disease using exhaled breath profiling. *Journal of breath research*. 2012; **6**(1): 016003.
151. Lee JS, Song JW, Wolters PJ, Elicker BM, King TE, Jr., Kim DS, et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2012; **39**(2): 352-8.
152. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, Verleden GM, Van Raemdonck DE, Sifrim D, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2008; **31**(4): 707-13.
153. Stovold R, Forrest IA, Corris PA, Murphy DM, Smith JA, Decalmer S, et al. Pepsin, a biomarker of gastric aspiration in lung allografts: a putative association with rejection. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007; **175**(12): 1298-303.
154. Wu YC, Hsu PK, Su KC, Liu LY, Tsai CC, Tsai SH, et al. Bile acid aspiration in suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2009; **136**(1): 118-24.

155. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology*. 2001; **120**(7): 1599-606.
156. Noseworthy TW, Shustack A, Johnston RG, Anderson BJ, Konopad E, Grace M. A randomized clinical trial comparing ranitidine and antacids in critically ill patients. *Critical care medicine*. 1987; **15**(9): 817-9.
157. Altintas ND, Aydin K, Turkoglu MA, Abbasoglu O, Topeli A. Effect of enteral versus parenteral nutrition on outcome of medical patients requiring mechanical ventilation. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2011; **26**(3): 322-9.
158. Armstrong D, Castiglione F, Emde C, Cilluffo T, Duroux P, Koerfer J, et al. The effect of continuous enteral nutrition on gastric acidity in humans. *Gastroenterology*. 1992; **102**(5): 1506-15.
159. Metheny NA, Chang YH, Ye JS, Edwards SJ, Defer J, Dahms TE, et al. Pepsin as a marker for pulmonary aspiration. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses*. 2002; **11**(2): 150-4.
160. Macharia EW, Eaton S, de Coppi P, Curry J, Drake D, Cross K, et al. Fundoplication in ventilator-dependent infants with gastro-oesophageal reflux. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 2012; **22**(1): 91-6.
161. Reid KR, McKenzie FN, Menkis AH, Novick RJ, Pflugfelder PW, Kostuk WJ, et al. Importance of chronic aspiration in recipients of heart-lung transplants. *Lancet*. 1990; **336**(8709): 206-8.
162. Hoppo T, Jarido V, Pennathur A, Morrell M, Crespo M, Shigemura N, et al. Antireflux surgery preserves lung function in patients with gastroesophageal reflux disease and end-stage lung disease before and after lung transplantation. *Arch Surg*. 2011; **146**(9): 1041-7.
163. Nseir S, Ader F, Lubret R, Marquette CH. Pathophysiology of airway colonization in critically ill COPD patient. *Current drug targets*. 2011; **12**(4): 514-20.
164. Pneumatikos IA, Dragoumanis CK, Bouros DE. Ventilator-associated pneumonia or endotracheal tube-associated pneumonia? An approach to the pathogenesis and preventive strategies emphasizing the importance of endotracheal tube. *Anesthesiology*. 2009; **110**(3): 673-80.

EK-1 APACHE II (devamı)

A) Toplam akut fizyoloji skoru (Yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)

B) Yaş puanı (yıl): <44=0 puan, 45-54=2 puan, 55-64=3 puan, 65-74=5 puan, ≥75=6 puan

C) Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünyosüpresyon varsa*

a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta =2 puan

Toplam APACHE II Skoru=A+B+C

*Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal kanamalar, karaciğer yetmezliği, ensefalopati,koma,
Kardiyovasküler: istirahatte anjina ve kardiyak semptomlar,
Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon,
Renal: kronik hemodiyaliz, periton diyalizi,
İmmünyosüpresyon: immünyosüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma, AIDS gibi hastalıklarda)