

## DERLEMELER

Enteral Beslenme Tüpünden İlaç Uygulanmasında İlaç Dozaj Şekillerinin Önemi  
*The Importance of Pharmaceutical Dosage Forms in Administration via Enteral Feeding Tubes*  
Kutay Demirhan, Aygün Bayraktar Ekincioglu; Ankara, Türkiye

1

“Weaning” de Non-invaziv Mekanik Ventilasyon  
*Non-invasive Mechanic Ventilation During the “Weaning”*  
Murat Ünsel, Perihan Ergin Özcan; İstanbul, Türkiye

9

## ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Yoğun Bakım Ünitemizde Ventilatör İlişkili Pnömoni Gelişmesini Önlemek Amaçlı Kontrol Listesi Kullanımı Deneyimi  
*In Our Intensive Care Unit the Experience of the Checklist Use to Prevent Ventilator Associated Pneumonia*  
Semiha Solak Grassie, Bircan Kayaaslan, Sümeyra Çetin Gevrek, Dilber Kumral, Cengizhan Emre; Ankara, Türkiye

13

Bir Sıçan Akut Respiratuvar Distres Modeli’nde Silimarin’in Antiinflamatuvar ve Antioksidan Etkisi  
*A Rat Model of Acute Respiratory Distress Silymarin’s Antiinflammatory and Antioxidant Effect*  
Şenay Canikli Adıgüzel, Arash Pirat, Suna Türkoğlu, Nilüfer Bayraktar, Özlem Özen, Müge Kaya; Samsun, Ankara, Kocaeli, Türkiye

18

Yoğun Bakım Hastalarında Ventilatör İlişkili Pnömoni İnsidansının Araştırılması  
*Investigation of Ventilator Associated Pneumoniae in Intensive Care Patients*  
Hakan Tağrıkulu, Dilek Memiş, Mehmet Turan Inal, Nesrin Turan; Edirne, Türkiye

28

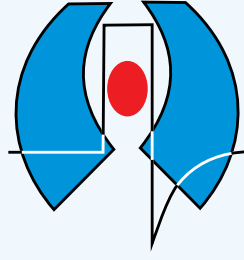
## OLGU SUNUMLARI

Septik Artritli Hastada Amantadin Kullanımı Sonrası Nörolojik Düzeltme: Olgu Sunumu  
*Neurological Recovery after Amantadine Treatment in a Patient with Septic Arthritis: A Case Report*  
Zehra Baykal Tural, Esra Özayar, İrfan Kenan, Münire Babayiğit, Mehmet Şirin Gökhaner, Eyüp Horasanlı; Ankara, Türkiye

39

Yoğun Bakım Ünitesinde İnvaziv Pulmoner Aspergillozis Olgusu  
*Invasive Pulmonary Aspergillosis in the Intensive Care Unit: A Case Report*  
Mehmet Akif Yazar, Aytuna Kuzucuoğlu, Mehmet Barış Açıkgöz; Nevşehir, Türkiye

43



## **Sahibi / Owner**

**Türk Yoğun Bakım Derneği Adına**

**On Behalf of the Turkish Society of Intensive Care**

Necmettin Ünal

## **Editör / Editor**

Figen Esen

## **Editör Yardımcıları / Associate Editors**

Perihan Ergin Özcan

Levent Döşemeci

## **Teknik Editörler / Technical Editors**

Seda Banu Akıncı

Pınar Zeyneloğlu

Elif Bombacı

## **Biyoistatistik Editörü / Biostatistics Editor**

Handan Ankaralı, Düzce, Türkiye

## **Yazışma Adresi/ Correspondence Address**

Türk Yoğun Bakım Derneği

İnönü Cad., Işık Apt., No: 53 Kat: 4

Gümüşsuyu, 34437 Taksim, İstanbul, Türkiye

**Tel.:** 0212 292 92 70 **Faks:** 0212 292 92 71

**E-posta :** [dergi@yogunbakim.org.tr](mailto:dergi@yogunbakim.org.tr)

[info@yogunbakim.org.tr](mailto:info@yogunbakim.org.tr)

**URL :** <http://www.yogunbakimderg.com>

## **Bilimsel Danışma Kurulu / Editorial Consultants**

Halis Akalın, Bursa

Seda Banu Akıncı, Ankara

Gülnaz Arslan, Ankara

Ülkü Aypar, Ankara

Mois Bahar, İstanbul

Mustafa Kemal Bayar, Elazığ

Dursun Buğra, İstanbul

Ünase Büyükköçak, Kırıkkale

Birgül Yelken Büyükkıdan, Eskişehir

Ahmet Coşar, Ankara

Atahan Çağatay, İstanbul

Nahit Çakar, İstanbul

Semra Çalangu, İstanbul

Emre Çamcı, İstanbul

Melek Çelik, İstanbul

Agop Çitak, İstanbul

Melek Çivi, Manisa

Kubilay Demirağ, İzmir

Oktay Demirkıran, İstanbul

Yalım Dikmen, İstanbul

Nazım Doğan, Erzurum

Çiğdem Doğulu, Bursa

Levent Döşemeci, Antalya

Haluk Eraksoy, İstanbul

Süleyman Ganıdağlı, Gaziantep

Yılmaz Göğüş, İstanbul

Murat Gündüz, Adana

Ali Günerli, İzmir

Remzi İşçimen, Bursa

Metin Karaböcüoğlu, İstanbul

Zeynep Kayhan, Ankara

Nermin Kelebek Girgin, Bursa

Sadık Kılıçtırgay, Bursa

Talat Kırış, İstanbul

Esen Kıyan, İstanbul

Gülşen Korfalı, Bursa

Güniz Meyancı Köksal, İstanbul

Oya Kutlay, Bursa

Ayhan Kuzu, Ankara

Dilek Memiş, Edirne

Ali Reşat Moral, İzmir

Mehmet Oral, Ankara

Uğur Oral, Ankara

Hüseyin Öz, İstanbul

Salih Pekmezci, İstanbul

Arash Pirat, Ankara

Atilla Ramazanoğlu, Antalya

İzzet Rozanes, İstanbul

Serra Sencer, İstanbul

Akın Serdar, Bursa

Mukadder Orhan Sungur, İstanbul

Hülya Sungurtekin, Denizli

Evren Şentürk, İstanbul

Gül Köknel Talu, İstanbul

Korhan Taviloğlu, İstanbul

Lütfi Telci, İstanbul

Simru Tuğrul, İstanbul

Melek Tulunay, Ankara

Aydın Türkmen, İstanbul

Ü. Aygen Türkmen, İstanbul

Hülya Ulusoy, Trabzon

Tuğhan Utku, İstanbul

Mehmet Uyar, İzmir

Necmettin Ünal, Ankara

Ata Nevzat Yalçın, Antalya

Mustafa Yaman, İstanbul

Sümer Yamaner, İstanbul

Ercüment Yentür, İstanbul

Alper Yosunkaya, Konya

Pınar Zeyneloğlu, Ankara

## **Yurtdışından Danışmanlar / Editorial Consultants from Abroad**

R. Phillip Dellinger, Camden, USA

Steven M. Hollenberg, Camden, USA

Can İnce, Amsterdam, Netherlands

Joseph Kesecioğlu, Utrecht, Netherlands

Avi Nahum, Minnesota, USA

Steven M. Opal, Rhode Island, USA

Jean-Louis Vincent, Brussels, Belgium

Ozan Akça, USA

Murat Kaynar, USA

**Baskı:** Özgün Ofset Matbaacılık Reklamcılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Aytekin Sk. Yeşilce Mh. No:21 34418 4.Levent-İstanbul-Türkiye

**Tel.:** +90 212 280 00 09 (pbx)

**Baskı Tarihi:** Nisan 2016

**Yayın Türü:** Yerel Süreli Yayın

ISSN 2146-6416 Online ISSN 2147-267X



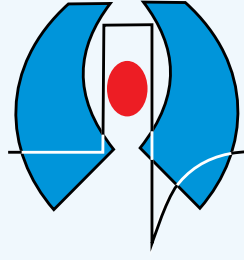
**Yayınevi / Publishing House**

Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21,

34093 Fındıkzade, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27

[info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr) - [www.galenos.com.tr](http://www.galenos.com.tr)



## AMAÇ VE KAPSAM

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Türk Yoğun Bakım Derneği'nin süreli yayın organı olup, yoğun bakım içerikli, yayın dili Türkçe olan, bağımsız ve önyargısız hakemlik ilkelerine dayanan ulusal, periyodik bir dergidir. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda üç sayı çıkar. Ayrıca yılda bir kez özel sayı yayınlanır.

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi'nin hedefi periyodik olarak nitelikli, sürekli ve yoğun bakım konusunda özgün klinik ve bilimsel açıdan en üst düzeyde deneysel, klinik araştırmalar, derlemeler, teknik notlar, olgu sunumları ve baş yazılar yayınlamaktır. Dergi, yoğun bakım alanı ile ilgili olan hekimler, anestezi uzmanları, cerrahlar, pediatri uzmanları ve bu alanla ilgili diğer uzmanlara yöneliktir.

**Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi Gale/Cengage Learning, ProQuest Health&Medical Complete, Cinahl, EBSCO Database ve Türk Medline'de indekslenmektedir.**

### Abone İşlemleri

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Türk Yoğun Bakım Derneği'ne üye olan ve tüm ilgili öğretim elemanlarına ücretsiz olarak dağıtılmaktadır. Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak [www.yogunbakim.org.tr](http://www.yogunbakim.org.tr) adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler Türk Yoğun Bakım Derneği'ne başvurmalıdır.

**Adres:** İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437

Gümüşsuyu, Taksim, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 292 92 70

Faks: +90 212 292 92 71

İnternet Sayfası: [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com)

E-posta: [dergi@yogunbakim.org.tr](mailto:dergi@yogunbakim.org.tr) - [info@yogunbakim.org.tr](mailto:info@yogunbakim.org.tr)

### Baskı İzinleri

Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Editör: Prof. Dr. Figen Esen

**Adres:** İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 Gümüşsuyu,

Taksim-İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 292 92 70

Faks: +90 212 292 92 71

İnternet Sayfası: [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com)

E-posta: [dergi@yogunbakim.org.tr](mailto:dergi@yogunbakim.org.tr) - [info@yogunbakim.org.tr](mailto:info@yogunbakim.org.tr)

### Reklam

Reklam ile ilgili başvurular Türk Yoğun Bakım Derneği'ne yapılmalıdır.

**Adres:** İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 Gümüşsuyu,

Taksim-İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 292 92 70

Faks: +90 212 292 92 71

İnternet Sayfası: [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com)

E-posta: [dergi@yogunbakim.org.tr](mailto:dergi@yogunbakim.org.tr) - [info@yogunbakim.org.tr](mailto:info@yogunbakim.org.tr)

### Yayınevi Yazışma Adresi

Yayınevi: Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

**Adres:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21 34093

Fındıkzade-İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)

Web Sayfası: [www.galenos.com.tr](http://www.galenos.com.tr)

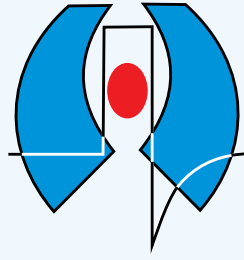
### Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi dergi sayfalarında ve [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com) web sayfasında yayınlanmaktadır.

### Materyal Sorumluluk Reddi

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Dergimizde acid-free kağıt kullanılmaktadır.



## **AIMS AND SCOPE**

“Journal of the Turkish Society of Intensive Care” is the periodical of the “Turkish Society of Intensive Care” and it covers subjects on intensive care, being published in Turkish language, and is an independent national periodical based on unprejudiced peer-review principles. Journal of the Turkish Society of Intensive Care is regularly published three times a year; in April, August, and December. In addition, an annual special issue is published.

The aim of the Journal of Turkish Society of Intensive Care is to publish periodically experimental and clinical research, reviews, technical notes, case reports and editorials articles on original issues of intensive care of the highest clinical and scientific quality at the international level. It is directed towards for interested in intensive care, physicians, anesthesists, surgeons, pediatricians, and any other specialists concerned with these fields.

**Journal of the Turkish Society of Intensive Care is indexed in Gale/Cengage Learning, ProQuest Health&Medical Complete, Cinahl, EBSCO Database and Turk Medline databases.**

### **Subscription**

The Journal of the Turkish Society of Intensive Care is sent free of charge to the subscribers and to relevant academic members. All published volumes in full text can be reached free of charge through the web site [www.yogunbakim.org.tr](http://www.yogunbakim.org.tr). Requests for subscription should be addressed to Turkish Society of Intensive Care.

**Address:** İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437, Gümüşsuyu, Taksim-İstanbul, Türkiye  
Phone: +90 212 292 92 70  
Fax: +90 212 292 92 71  
Web page: [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com)  
E-mail: [dergi@yogunbakim.org.tr](mailto:dergi@yogunbakim.org.tr) - [info@yogunbakim.org.tr](mailto:info@yogunbakim.org.tr)

### **Print Permissions**

Requests for permission to reproduce published material should be sent to the editorial office.

Editor: Prof. Dr. Figen Esen

**Address:** İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 Gümüşsuyu, Taksim-İstanbul, Türkiye  
Phone: +90 212 292 92 70  
Fax: +90 212 292 92 71  
Web page: [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com)  
E-mail: [dergi@yogunbakim.org.tr](mailto:dergi@yogunbakim.org.tr) - [info@yogunbakim.org.tr](mailto:info@yogunbakim.org.tr)

### **Advertisement**

Applications for advertisement should be addressed to Turkish Society of Intensive Care.  
**Address:** İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 Gümüşsuyu, Taksim-İstanbul, Türkiye  
Phone: +90 212 292 92 70  
Fax: +90 212 292 92 71  
Web page: [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com)  
E-mail: [dergi@yogunbakim.org.tr](mailto:dergi@yogunbakim.org.tr) - [info@yogunbakim.org.tr](mailto:info@yogunbakim.org.tr)

### **Publisher Corresponding Address**

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.  
**Address:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21 34093 Fındıkzade-İstanbul, Türkiye  
Phone: +90 212 621 99 25  
Fax: +90 212 621 99 27  
E-mail: [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)  
Web page: [www.galenos.com.tr](http://www.galenos.com.tr)

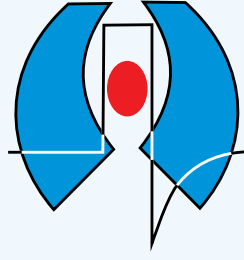
### **Instructions for Authors**

Instructions for authors are published in the journal and on the web page [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com).

### **Material Disclaimer**

The author(s) is (are) responsible from the articles published in the Turkish Journal of Intensive Care. The editor, editorial board and publisher do not accept any responsibility for the articles.

The journal is printed on acid-free paper.



## YAZARLARA BİLGİ

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Türk Yoğun Bakım Derneği'nin yayın organıdır. Yoğun bakım alanına ilişkin özgün deneysel ve klinik araştırmaları, olgu sunumlarını, yayın kurulu kararı ile istenmiş derlemeleri, editöryel yorumları, editöre mektupları ve ulusal yoğun bakım kongrelerinde sunulan bildiriler özetlerini yayımlar. Dergide yayınlanacak yazıların seçimine temel teşkil eden hakem heyeti, dergide belirtilen danışmanlar ve gerekirse yurt içi/dışı ötekler arasından seçilir.

Yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır.

Editör veya yardımcıları tarafından, etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan klinik araştırmalarda onay belgesi talep edilecektir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur.

Yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti verilmelidir. Daha önceki bilimsel toplantılarda 200 kelimeyi geçmeyen özet sunumlarının yayınları, durumu belirtilmek koşulu ile kabul edilebilir. Tüm ötekler bilimsel katkı ve sorumluluklarını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarıyla yapıldığı dip not olarak bildirilmelidir. (ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu ve Yazarlık Katkı formu [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com) 'dan ulaşılabilir).

Tüm yazılar, editör ve ilgili editör yardımcıları ile en az iki danışman hakem tarafından incelenir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör ve yardımcıların düzeltme yapmalarını kabul etmiş olmalıdır.

Makalelerin formatı Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (<http://www.icmje.org/>) kurallarına göre düzenlenmelidir.

### Yazıların Gönderilmesi

Yazılar sadece online olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderilebilmesi için web sayfasına ([www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com)) kayıt olup şifre almaları gereklidir. Bu sistem on-line yazı gönderilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Bu sistem ile toplanan makaleler ICMJE-[www.icmje.org](http://www.icmje.org), Index Medicus (Medline/PubMed) ve Ulakbim-Türk Tıp Dizini kurallarına uygun olarak sisteme alınmakta ve arşivlenmektedir. Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler hariç geriye yollanmaz.

Hastalar mahremiyet hakkına sahiptirler. Belirleyici bilgiler, hasta isimleri ve fotoğraflar, bilimsel olarak gerekli olmayan durumlarda ve hasta (ebeveyn veya koruyucu) tarafından yayınlanmasına yazılı olarak bildirilmiştir bir onay vermediği sürece yayınlanmamalıdır.

İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan deneysel araştırmaların bildirildiği yazıların yöntem bölümünde, bu araştırmanın yapıldığı gönüllü ya da hastalara uygulanan işlemlerin anlatıldıktan sonra kendilerinin onaylarının alındığını (informed consent) gösterir bir cümle bulunmalıdır.

Bu amaçla, bilgilendirilmiş onay, hastanın yayınlanacak belirli bir taslağı görmesini gerektirir. Eğer gerekli değilse hastanın belirleyici detayları yayınlanmayabilir. Tam bir gizliliği yakalamak oldukça zordur ancak eğer bir şüphe varsa, bilgilendirilmiş onay alınmalıdır. Örneğin, hasta fotoğraflarında göz bölgesini maskeleyerek, yetersiz bir gizlilik sağlanmalıdır.

Yazarlar, takip edilen standartların, insan deneylerinden sorumlu komitenin (kurumsal ve ulusal) etik standartlarına ve 2002'de gözden geçirilmiş 1975 Helsinki Beyannameğine uygun olduğunu belirtmelidirler. Deney hayvanı ile olan çalışmalarda, yazarlar takip edilen standartların hayvan haklarına (laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı için rehber [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) uygun olduğunu ve hayvan etik komitesinin onayını aldıklarını belirtmelidirler.

### Özgün Araştırmalar

Yazının tümünün 5000 kelimedenden az olması gerekmektedir. İlk sayfa hariç tüm yazıların sağ üst köşelerinde sayfa numaraları bulunmalıdır. Yazıda, konunun anlaşılmasında gerekli olan sayı ve içerikte tablo ve şekil bulunmalıdır.

Başlık sayfası, kaynaklar, şekiller ve tablolar ile ilgili kurallar bu dergide basılan tüm yayın türleri için geçerlidir.

#### 1) Başlık Sayfası (Sayfa 1)

Yazı başlığının, yazar(lar)ın bilgilerinin, anahtar kelimelerin ve kısa başlıkların yer aldığı ilk sayfadır.

Türkçe yazılarda, yazının İngilizce başlığı da mutlaka yer almalıdır, yabancı dildeki yazılarda ise yazının Türkçe başlığı da bulunmalıdır.

Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler ve kısa başlık da başlık sayfasında yer almalıdır.

Yazarların isimleri, hangi kurumda çalıştıkları ve açık adresleri belirtilmelidir. Yazıların yapılacağı yazarın adresi de ayrıca açık olarak belirtilmelidir. Yazarlarla iletişimde öncelikle e-posta adresi kullanılacağından, yazışmaların yapılacağı yazara ait e-posta adresi belirtilmelidir. Buna ek olarak telefon ve faks numaraları da bildirilmelidir.

Çalışma herhangi bir bilimsel toplantıda önceden bildirilen koşullarda tebliğ edilmiş ya da özeti yayınlanmış ise bu sayfada konu ile ilgili açıklama yapılmalıdır.

Yine bu sayfada, dergiye gönderilen yazı ile ilgili herhangi bir kuruluşun desteği sağlanmışsa belirtilmelidir.

#### 2) Özet (Sayfa 2)

İkinci sayfada yazının Türkçe ve İngilizce özetleri (her biri için en fazla 200 sözcük) ile anahtar sözcükler belirtilmelidir.

Özet bölümü; Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenir. Derleme, olgu sunumu ve eğitim yazılarında özet bölümü alt başlıklara ayrılmaz. Bunlarda özet bölümü, 200 kelimeyi geçmeyecek şekilde amaçlar, bulgular ve sonuç cümlelerini içermelidir.

Özet bölümünde kaynaklar gösterilmemelidir. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metindekilerden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

#### 3) Metin (Özetin uzunluğuna göre Sayfa 3 veya 4'den başlayarak)

Metinde ana başlıklar şunlardır: Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma.

Giriş bölümü çalışmanın mantığı ve konunun geçmişi ile ilgili bilgiler içermelidir. Çalışmanın sonuçları giriş bölümünde tartışılmamalıdır.

Gereç ve yöntem bölümü çalışmanın tekrar edilebilmesi için yeterli ayrıntılar içermelidir. Kullanılan istatistik yöntemler açık olarak belirtilmelidir.

Bulgular bölümü de çalışmanın tekrar edilebilmesine yetecek ayrıntıları içermelidir.

Tartışma bölümünde, elde edilen bulguların doğru ve ayrıntılı bir yorumu verilmelidir. Bu bölümde kullanılacak literatürün, yazarların bulguları ile direkt ilişkili olmasına dikkat edilmelidir.

Teşekkür mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Çalışma için bir destek verilmişse bu bölümde söz edilmelidir.

Metinde fazla kısaltma kullanmaktan kaçınılmalıdır. Tüm kısaltılacak terimler metinde ilk geçtiği yerde parantez içinde belirtilmelidir. Özet ve metinde yapılan kısaltmalar birbirinden bağımsız olarak ele alınmalıdır. Özet bölümünde kısaltması yapılan kelimeler, metinde ilk geçtiği yerde tekrar uzun şekilleri ile yazılıp kısaltılmamalıdır.

#### 4) Kaynaklar

Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan kaynaklar metinde parantez içinde belirtilmeli ve 40 adet ile sınırlanmalıdır.

Kişisel görüşmeler, yayınlanmamış veriler ve henüz yayınlanmamış çalışmalar bu bölümde değil, metin içinde şu şekilde verilmelidir: (isim(ler), yayınlanmamış veri, 19..).

Kaynaklar listesi makale metninin sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Altıdan fazla yazarın yer aldığı kaynaklarda 6. isimden sonraki yazarlar için "et al" ("ve ark") kısaltması kullanılmalıdır. Dergi isimlerinin kısaltmaları Index Medicus'taki stile uygun olarak yapılır. Tüm referanslar Vancouver sistemine göre aşağıdaki şekilde yazılmalıdır.

**a) Standart Makale:** Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. *Stroke* 1994;25:1189-92.

**b) Kitap:** Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

**c) Kitap Bölümü:** Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

Birden fazla editör varsa: editors.

**d) Toplantıda Sunulan Makale:** Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

**e) Elektronik Formatta Makale:** Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 1(1):[24 screens]. Available from: s URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

**f) Tez:** Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

#### 5) Tablolar-Grafikler-Şekiller-Resimler

Tüm tablolar, grafikler veya şekiller ayrı bir kağıda basılmalıdır. Her birine metinde geçiş sırasına göre numara verilmeli, kısa birer başlık yazılmalı ve toplam 8 ile sınırlanmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrar olmamalıdır. Başka bir yayından alıntı yapıyorsa yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Fotoğraflar parlak kağıda basılmalıdır. Çizimler profesyonellerce yapılmalı ve gri renkler kullanılmamalıdır.

#### Özel Bölümler

**1) Derlemeler:** Dergide derlemeler editörler kurulu daveti ile kabul edilmektedir. Derginin ilgi alanına giren derlemeler editörlerce değerlendirilir

**2) Olgu Sunumları:** Nadir görülen ve önemli klinik deneyimler sunulmalıdır. Giriş, olgu ve tartışma bölümlerini içerir.

**3) Editöre Mektuplar:** Bu dergide yayınlanmış makaleler hakkında yapılan değerlendirme yazılarıdır. Editör gönderilmiş mektuplara yanıt istenebilir. Metnin bölümleri yoktur.

#### Yazışma Adresi

Tüm yazışmalar dergi editörlüğünün aşağıda bulunan posta veya e-posta adresine yapılmalıdır.

Adres: Türk Yoğun Bakım Derneği

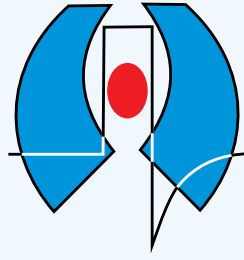
İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 Gümüşsuyu,

Taksim-İstanbul, Türkiye

Tel: +90 212 292 92 70 Faks: +90 212 292 92 71

İnternet Sayfası: [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com)

E-posta: [dergi@yogunbakim.org.tr](mailto:dergi@yogunbakim.org.tr) - [info@yogunbakim.org.tr](mailto:info@yogunbakim.org.tr)



## INTORMATION FOR THE AUTHORS

Journal of the Turkish Society of Intensive Care is the periodical of the Turkish Society of Intensive Care. It publishes original experimental and clinical researches, case reports, invited reviews, editorial comments, letters to editor on topics related to intensive care, and poster abstracts presented in national intensive care congresses/ meetings. The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the journal consists of elected experts of the journal and if necessary, selected from national and international authorities.

Turkish Language Institution dictionary and orthography guide should be taken as basic for literary language.

In clinical trials in which the approval ethics committee is prerequisite, the certificate of approval will be requested by the editor/assistant editors.

The authors should guarantee that their manuscript has not been published and/or is under consideration for publication in any other periodical. Only those data presented at scientific meetings in form of abstracts that does not exceed 200 words could be accepted for consideration if notification of the scientific conference is made. The signed statement of scientific contributions and responsibilities of all authors, and statement on the absence of conflict of interests are required. The authors are asked to declare any financial relations concerning the study. All authors should state that they scientifically contributed to and took responsibility in the study and declare that there is no conflict of interest. The authors should acknowledge and provide information on grants, contracts or other financial support of the study provided by any foundations and institutions or firms.

All manuscripts are reviewed by editor, related associate editor and at least two experts/referees. The authors of the accepted manuscript for publication should be in consent of that the editor and the associate editors can make corrections without changing the main text of the paper.

Manuscripts format should be in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (available at <http://www.icmje.org/>)

### Submission of Manuscripts

Manuscripts can only be submitted electronically through the web site ([www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com)) after creating an account. This system allows online submission and review.

The manuscripts are archived according to ICMJE-[www.icmje.org](http://www.icmje.org), Index Medicus (Medline/PubMed) and Ulakbim-Turkish Medicine Index Rules. Rejected manuscripts, except artwork are not returned.

Patients have a right to privacy. Identifying information, including the patients' names should not be published in written descriptions, and photographs, unless the information is scientifically essential and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication.

Identifying the patient details should be omitted if they are not essential. Complete anonymity is difficult to achieve, however, informed consent should be obtained if there is any doubt. For example, covering eyes with a band in the photographs is not sufficient to ensure confidentiality.

In the "method" section of the manuscript concerned with experimental research on humans or animals, a sentence showing that the informed consent of the patients or volunteers has been obtained following a detailed explanation of the interventions carried out on them.

Authors should indicate in manuscript that the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, revised 2002. In experimental animal studies the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights (Guide for the care and use of laboratory animals. [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) and obtain animal ethics committee approval.

### Original Researches

Manuscript should not exceed 5000 words. All pages of manuscript should be numbered at right top corner except the title page. In order

to be comprehensible, papers should include sufficient number of tables and figures.

The style for title page, references, figures and tables should be unique for all kind of articles published in this journal.

### 1) Title Page (Page 1)

This page should include the titles of the manuscript, knowledge about author(s), key words and running titles.

English title should take place for every article in the title page. Likely, Turkish title should be mentioned for articles in foreign language.

Turkish and English key words and running titles should also be included in the title page.

The names and full postal addresses (including institutions addresses) of authors and the author to whom correspondence is to be addressed should be indicated separately. Especially as e-mail addresses will be used for communication, e-mail address of the corresponding author should be stated. In addition, telephone and fax numbers must be notified.

If the content of the paper has been presented before, the time and place of the conference should be denoted.

If there are any grants and other financial supports by any institutions or firms for the study, information must be provided by the authors.

### 2) Summary (Page 2)

In the second page, Turkish and English summaries of the manuscript (maximum 200 words for each), and the key words should take place.

The summary consists of the following sections separately: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion. Separate sections are not used in the summaries for the review articles, case reports and educational articles. For these articles, the summaries should not exceed 200 words and briefly present the scope and aims of the study, describe the salient findings and give the conclusions.

The references should not be cited in the summary section. As far as possible, use of abbreviations are to be avoided. If any abbreviations are used, they must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.

### 3) Text (According to the length of the summaries Page 3 or 4 and etc.)

The typical main headings of the text are as follows: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion.

The introduction part should include the rationale for investigation and the background of the present study. Results of the present study should not be discussed in introduction part. Materials and methods section should be presented in sufficient detail to permit the repetition of the work. The statistical tests used should be stated.

Results should also be given in detail to allow the reproduction of the study.

Discussion section should provide a thorough interpretation of the results. It is recommended that citations should be restricted to those which relate to the findings of the authors.

Acknowledgements should be as brief as possible. Any grant that requires acknowledgement should be mentioned.

The excessive use of abbreviations is to be avoided. All abbreviations should be defined when first used by placing them in brackets after the full term. Abbreviations made in the abstract and text are separately taken into consideration. Abbreviations of the full terms that are made in the abstract must be re-abbreviated after the same full term in the text.

### 4) References

Accuracy of reference data is the author's responsibility.

References should be numbered according to the consecutive citation in the text. References should be indicated in brackets in the text and number of the references should be restricted to 40.

Personal communications, unpublished observations, and submitted manuscripts must be cited in the text as "(name(s), unpublished data, 19.)"

The reference list should be typed on a separate page at the end of the manuscript and if there are more than 6 authors, the rest should be written as 'et al' or 've ark.' Journal titles should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. All the references should be written according to the Vancouver system as follows:

**a) Standard Journal Article:** Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. *Stroke* 1994;25: 1189-92.

**b) Book:** Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

**c) Chapter of a Book:** Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

If more than one editor: editors.

**d) Conference Papers:** Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland, Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

**e) Journal on the Internet (e-Publishing):** Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 1(1):[24 screens]. Available from: [URL:http://www.cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm](http://www.cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm). Accessed December 25, 1999.

**f) Thesis:** Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

### 5) Tables, Graphics, Figures, and Pictures

All tables, graphics or figures should be presented on a separate sheet. All should be numbered consecutively according to their place in the text and a brief descriptive caption should be given and total number should be restricted to 8. Used abbreviations should be explained further in the figure's legend. Especially, the text of tables should be easily understandable and should not repeat the data of the main text. Illustrations that already published are acceptable if supplied by permission of authors for publication. Photographs should be printed on glossy paper. Figures should be done professionally and no gray colors be used.

### Special Parts

**1) Reviews:** The reviews within the scope of the journal will be taken into consideration by the editors; also the editors may solicit a review related with the scope of the journal from any authorized person in the field.

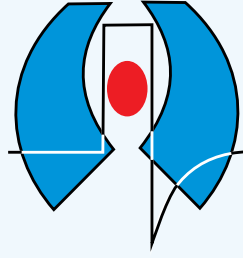
**2) Case Reports:** Case reports should present important and unique clinical experience. It consists of the following parts: Introduction, case, discussion.

**3) Letters to the Editor:** Views about articles published in this journal. The editor invites responses to letters as appropriate. Letters may be shortened or edited. There are no separate sections in the text.

### Address for Correspondence

All correspondences can be done to the following postal address or to the following e-mail address, where the journal editorial resides:

Address: Türk Yoğun Bakım Derneği  
İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 Gümüşsuyu,  
Taksim-İstanbul, Turkey  
Phone.: +90 212 292 92 70 Fax: +90 212 292 92 71  
Internet address: [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com)  
E-mail: [dergi@yogunbakim.org.tr](mailto:dergi@yogunbakim.org.tr) - [info@yogunbakim.org.tr](mailto:info@yogunbakim.org.tr)



## İÇİNDEKİLER/CONTENTS

### DERLEMELER/REVIEWS

Enteral Beslenme Tüpünden İlaç Uygulanmasında İlaç Dozaj Şekillerinin Önemi

*The Importance of Pharmaceutical Dosage Forms in Administration via Enteral Feeding Tubes*

Kutay Demirkan, Aygün Bayraktar Ekinciöğlü, Ankara, Türkiye

1

“Weaning” de Non-invaziv Mekanik Ventilasyon

*Non-invasive Mechanic Ventilation During the “Weaning”*

Murat Ünsel, Perihan Ergin Özcan, İstanbul, Türkiye

9

### ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL RESEARCHS

Yoğun Bakım Ünitemizde Ventilatör İlişkili Pnömoni Gelişmesini Önlemek Amaçlı Kontrol Listesi Kullanımı Deneyimi

*In Our Intensive Care Unit the Experience of the Checklist Use to Prevent Ventilator Associated Pneumonia*

Semiha Solak Grassie, Bircan Kayaaslan, Sümeyra Çetin Gevrek, Dilber Kumral, Cengizhan Emre, Ankara, Türkiye

13

Bir Sıçan Akut Respiratuvar Distres Modeli’nde Silimarin’in Antiinflamatuvar ve Antioksidan Etkisi

*A Rat Model of Acute Respiratory Distress Silymarin’s Antiinflammatory and Antioxidant Effect*

Şenay Canikli Adıgüzel, Arash Pirat, Suna Türkoğlu, Nilüfer Bayraktar, Özlem Özen, Müge Kaya, Samsun, Ankara, Kocaeli, Türkiye

18

Yoğun Bakım Hastalarında Ventilatör İlişkili Pnömoni İnsidansının Araştırılması

*Investigation of Ventilator Associated Pneumoniae in Intensive Care Patients*

Hakan Tağrıkulu, Dilek Memiş, Mehmet Turan İnal, Nesrin Turan, Edirne, Türkiye

28

### OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

Septik Artritli Hastada Amantadin Kullanımı Sonrası Nörolojik Düzeltme: Olgu Sunumu

*Neurological Recovery after Amantadine Treatment in a Patient with Septic Arthritis: A Case Report*

Zehra Baykal Tural, Esra Özayar, İrfan Kenan, Münire Babayiğit, Mehmet Şirin Gökhaner, Eyüp Horasanlı, Ankara, Türkiye

39

Yoğun Bakım Ünitesinde İnvaziv Pulmoner Aspergillozis Olgusu

*Invasive Pulmonary Aspergillosis in the Intensive Care Unit: A Case Report*

Mehmet Akif Yazar, Aytuna Kuzucuoğlu, Mehmet Barış Açıkgöz, Nevşehir, Türkiye

43



Kutay Demirkan,  
Aygın Bayraktar Ekincioglu

## Enteral Beslenme Tüpünden İlaç Uygulanmasında İlaç Dozaj Şekillerinin Önemi

### The Importance of Pharmaceutical Dosage Forms in Administration via Enteral Feeding Tubes

Geliş Tarihi/Received : 07.01.2016  
Kabul Tarihi/Accepted : 01.02.2016

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.  
ISSN: 2146-6416

Kutay Demirkan, Aygın Bayraktar Ekincioglu  
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Kutay Demirkan (✉),  
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: kutay@hacettepe.edu.tr  
Tel.: +90 312 305 10 88

**ÖZ** Ağızdan beslenmeyen hastaların kalori gereksinimleri, enteral veya parenteral beslenme ile desteklenmektedir. Gastrointestinal fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda öncelikle enteral beslenme tercih edilmektedir. Enteral beslenme, hastanın yutma eylemini gerçekleştirmediği durumlarda ilaç uygulanması amacıyla da kullanılmaktadır. Fakat beslenme tüpünden ilaç uygulanması karmaşık bir yoldur. Beslenme tüpünde tıkanmayı ve ilaç etkisinde azalmayı önlemek, ilaç toksisite riskini en aza indirebilmek için, ilaç uygulanması sırasında uygun tekniklerin kullanılması gerekmektedir. Ağızdan ilaç alamayan hastalarda, alternatif uygulama yolları olarak ilacın intravenöz, intramusküler, subkütan, inhale, transdermal, rektal yollar ve dil altı tabletler gibi farklı dozaj şekilleri mevcut olduğunda uygulamada öncelikle tercih edilmektedir. Alternatif uygulama yollarının elverişli olmadığı durumlarda, enteral beslenme tüpü ile ilaç uygularken Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği önerileri, beslenme tüpünün boyutunun etkisi, beslenme tüpünün konumunun etkisi, farmasötik dozaj şeklinin özellikleri ve uygulama yöntemleri göz önüne alınmalıdır. Nütrisyon desteği alan hastalarda ilaç etkileşimi olasılığı ortaya çıkmaktadır. Etkileşimleri önleyebilmek için ilacın mekanizması ve özellikleri konusunda daha detaylı eğitim alan bir eczacının ekipte olması ve mesleki bilgilerinden faydalanması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Enteral beslenme, dozaj şekilleri, enteral ilaç uygulama

**SUMMARY** A caloric requirement of the patients who do not have an access for feeding through an oral route is supported by enteral or parenteral nutrition. In the patients who have suitable gastrointestinal function, enteral feeding is preferred initially. Enteral feeding is also used for administration of medications in patients who cannot swallow. However, an administration of drugs via a feeding tube is complicated; appropriate techniques should be used in order to prevent obstruction of feeding tube and thereby avoid reduction of the drug effect and to minimize the risk of toxicity of given pharmaceuticals. In the patients who are not able to take medication orally, alternative routes such as intravenous, intramuscular, subcutaneous, inhaled, transdermal, rectal, and sublingual administrations are available and should be preferred at the first place. According to the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, an effect of a size and the position of the feeding tube, characteristics of pharmaceutical dosage form and methods of administration should be considered when applying medication via enteral tube. The risk of the drug interactions arises in patients who have nutritional support. In order to prevent drug interactions, a pharmacist, who has an extensive education and knowledge on drugs, its characteristics and mechanism of action is required for multidisciplinary team in clinical practice.

**Keywords:** Enteral nutrition, dosage forms, enteral drug administration



## Giriş

Malnütrisyon, yetersiz beslenme ve inflamatuvar aktivitenin kombinasyonu olup, vücut bileşiminde değişiklik ve fonksiyonlarında kayıp oluşturan beslenme bozukluğu şeklinde tanımlanmaktadır (1). Hastanede yatan hastalarda malnütrisyonu önlemek ve günlük kalori gereksinimlerini karşılamak amacıyla çeşitli yollarla beslenme desteği sağlanmaktadır. Beslenme desteğinin ağızdan veya gastrointestinal sistem yoluyla uygulanması enteral beslenme olarak adlandırılmaktadır (2).

Enteral beslenme ürünleri mide, duodenum veya jejunum içine uygulanabilmektedir. Enteral beslenme tüpleri yatak başında manuel yerleştirme, geleneksel cerrahi teknikler, laparoskopi, endoskopi veya floroskopi ile ağızdan, burundan veya perkütan olarak yerleştirilmektedir (3). Beslenme yolunun seçimi altta yatan patolojik durum, tüple beslenme süresi, hastanın enteral uygulamayı en iyi tolere ettiği fizyolojik bölge ve hastanın tercihi gibi hasta gereksinimleri göz önünde tutularak yapılmaktadır. Ağızdan beslenmenin kontrendike olduğu hastalarda öncelikle gastrik uygulama tercih edilmektedir. Tümör, geçirilen cerrahi operasyon, tekrarlayan aspirasyon pnömonileri gibi durumlarda gastrointestinal sistemin üst kısımları beslenme için uygun değilse daha aşağı kısımları enteral beslenme için kullanılabilir (4). Beslenme amacıyla en sık kullanılan nazogastrik ve nazoenterik tüplerdir. Enteral beslenme tüpleri 4-6 hafta gibi kısa zaman için uygundur. Beslenme süresinin bu süreçten uzun olacağı düşünülüyorsa, perkütan endoskopik gastrostomi veya perkütan endoskopik jejunostomi açılması tercih edilebilmektedir (5).

Yapılan bir araştırmada enteral beslenme tüpü ile ilaç uygularken hemşirelerin sadece %47'sinin mevcut olan sıvı dozaj formlarını kullandığı ve sıvı dozaj formları uygulanırken sadece %60'ının ilacı dilüe ettiği gösterilmiştir. Başka bir araştırmada ise hemşirelerin %25'inin enterik kaplı ve %15'inin sürekli salım yapan tabletleri kırdığı belirtilmiştir (6). İlaçların bu şekilde hatalı olarak enteral beslenme tüpünden kullanımı sonucu; tüpte tıkanma, azalmış ilaç etkinliği veya artan toksisite gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (7). Bu hata dozaj formunun uygun seçimi ve uygulanması ile önlenmektedir (3,8).

## Enteral Beslenme Tüpünden İlaç Uygulanması

Enteral tüp ile beslenen hastalara ilaç uygularken, öncelikle terapötik hedeflere odaklanılmalı ve hastanın güncel ilaç kullanımı incelenmelidir (9). Acil olarak kullanılması gerekmeyen ilaçlar (hormon replasman tedavisi, lipid düşürücü ajanlar) geçici olarak askıya alınabilmektedir (3,8,10).

Enteral beslenme tüpü ile uygulanan ilaçlar, sıvı veya ezilmiş katı dozaj şeklinde olabilir. Bu ilaçlar enteral beslenme tüpü için uygun olmadığında alternatif uygulama yolları düşünülmelidir. Her uygulama yolu, hastanın ihtiyaçlarına ve klinik durumuna göre değerlendirilmektedir. Uygun dozaj formülasyonları olmayan ürünler, alternatif yollar (intravenöz, intramusküler, subkütan, inhale, transdermal ve rektal gibi) ile uygulanabilmekte; alternatif uygulama yolları mevcut olmadığında ise, benzer farmakolojik etkileri olan başka bir ilaç uygulanabilmektedir. Örneğin, ağrı için morfin tablet yerine transdermal fentanil kullanılabilir. Farklı bir dozaj şekli seçildiğinde eşdeğer etki için doz değişikliği ve dozlama sıklığının doğru şekilde ayarlanması gerekmektedir (3,8,10).

İlaç kullanımının gerekli olduğu ve alternatif yolların uygun bir seçenek olmadığı durumlarda, ilaçlar enteral beslenme tüpleri ile verilebilmektedir (8). Çözünür, dağılılabir tabletler ve sıvı dozaj şekilleri enteral beslenme tüpü ile ilaç uygulamada en uygun dozaj şekilleridir (11). Sıvı dozaj şekillerinin kullanımı, mümkün olan her durumda tercih edilmektedir (3). Formülasyonlar arası geçiş yapılırken, ilacın biyoeşdeğer dozu ve dozlama sıklığı açısından ayarlama yapılması gerekli olabilmektedir (3,8,9). Uzatılmış salım yapan ilaçtan, hızlı salım yapan ve daha sık dozlama gerektiren sıvı preparata geçiş olduğunda bu durum özellikle önemli olmaktadır (8).

Sıvı dozaj şekillerinin çoğu çocukların kullanımına göre tasarlanmaktadır; bir yetişkin için uygulanırken doğru dozlama elde etmek için daha büyük bir hacim gerekli olabilmektedir (6,8).

Beslenme tüpü ile ilaç uygulamadan önce American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) önerilerine göre, hastanın fonksiyonel barsak bölgesinin uzunluğu, iç çap ve tüpün uzunluğu, tüpün kompozisyonu, rutin yıkama rejimi, ilaç emilim bölgesine göre beslenme tüpünün distal uç konumu, distal açıklık ve büyüklüğü, doğru ilaç dozu ve güvenli lümen içi basınçları için oral şırınga boyutu gibi faktörlerin yanı sıra beslenme formülünün ilaç emilimi üzerindeki etkisi, komplikasyonların ortaya çıkma olasılığını en aza indirmek için düşünülmelidir (6).

Beslenme tüpü ile ilaç uygulamada ASPEN önerileri (12);

- Bir enteral beslenme ürünü içerisine doğrudan ilaç eklenmemelidir.
- Her ilaç uygun şekilde ayrı ayrı uygulanmalıdır.
- Uygun olduğu takdirde sıvı dozaj formları kullanılmalıdır.
- Sadece hemen salım yapan katı dozaj formları uygulanmalıdır.
  - Tabletler basitçe sıkıştırılarak öğütülür ve elde edilen toz steril su ile karıştırılır.
  - Sert jelatin kapsüller açılır ve toz steril su ile karıştırılır.
- Fiziksel ve kimyasal geçimsizlikler, tüp tıkanıklığı ve değişmiş ilaç yanıtları gibi riskler göz önüne alındığında,

enteral beslenme tüpünden uygulanacak ilaçları birlikte karıştırmaktan kaçınılmalıdır.

- İlaç uygulamadan önce, beslenme durdurulmalı ve en az 15 ml steril su ile tüp yıkanmalıdır.
  - Uygun bir şekilde katı veya sıvı ilacı seyreltmek için, 30 ml veya daha büyük olan temiz oral şırınga kullanılarak uygulanmalıdır.
  - Hastanın sıvı alım durumu dikkate alınarak, en az 15 ml steril su ile tüp tekrar yıkanmalıdır.
  - Bir sonraki ilaç uygulamasından önce bir önceki üç adım tekrarlanmalıdır.
  - Tüm ilaçlar uygulandıktan sonra, en az 15 ml steril su ile tüp son bir kez daha yıkanmalıdır.
  - Hastanın beslenme durumu uygun zamanda yeniden başlatılmalıdır.
  - İlacın biyoyararlanımının değişmesini önlemek için, uygun olduğunda beslenme 30 dakika veya 30 dakikadan daha fazla olacak şekilde geciktirilebilir.
  - Gerektiğinde eczacıya danışılmalıdır.
- Bununla birlikte, enteral beslenme tüpü ile ilaç uygulanmadan önce; beslenme tüpünün boyutu, konumu ve uygun dozaj formunun seçimi ve uygulama yöntemleri gibi faktörler de düşünülmelidir (3,8).

## Beslenme Tüpünden Uygulanabilen Dozaj Şekilleri

### Sıvı Dozaj Şekilleri

Enteral beslenme tüpü ile beslenen hastalarda mevcut olduğunda sıvı dozaj şekilleri tercih edilen formülasyonlardır (6). Çünkü ilacın emilimi için katı formdan sıvı forma dönüşüm süresi kısaltmakta, daha kolay emilmekte ve tüp tıkanıklığına daha az neden olmaktadır (2,8). Oral olarak uygulanan sıvı dozaj şekilleri, çözeltiler ve süspansiyonlar olarak sınıflandırılabilir (13).

Çözeltiler iki ya da daha fazla bileşen içeren berrak ve tek fazlı homojen sistemlerdir. Tek faz olarak görünmelerine rağmen aslında iki fazdan oluşmaktadırlar. Sistem içerisine az miktarda bulunan molekül veya iyon düzeyinde madde, bu maddeyi çözen daha fazla miktarda bulunan sıvı faz içerisinde dağıtılmaktadır (11,13,14).

Enteral beslenme tüpü ile çözeltileri uygulama avantajları: Çözeltilerin en önemli avantajı, homojen bir sistem olduğu için, ilaç sistem boyunca eşit bir şekilde dağılmaktadır bu yüzden doz dağılımları homojen olduğu için her kullanımda eşit doz alınabilmektedir. Kullanıma hazır halde bulunduğu için, kullanım ve uygulama kolaylığı sağlamaktadır (13,14).

Enteral beslenme tüpü ile çözeltileri uygulama dezavantajları: Uygulanacak çözeltinin yardımcı maddelerinin

enteral beslenme tüpü yoluyla uygulama için uygun olup olmadığının önceden belirlenmesi gerekmektedir (örneğin; sorbitol ishale neden olabilmektedir). Çoğu dozaj formlarına göre daha pahalı olabilmektedir. Ayrıca stabilite sorunu nedeniyle çözeltilerin raf ömrünün daha kısa olduğu da unutulmamalıdır (11,14).

Süspansiyonlar, katı ilaç etkin maddesinin, çözünmediği bir sıvı ortam içerisinde homojen olarak dağıtılması ile hazırlanan dozaj şekilleridir (15,16). Partikül büyüklüğü aralığı genellikle 0,5 ile 100 nm arasında değişmektedir. Süspansiyonlar yağlı veya sulu bir ortamda katı maddelerin dağıldığı sıvı preparatlar şeklinde veya kullanacağı zaman sıvı ortamla karıştırılmak üzere hazırlanan toz karışımları şeklinde bulunmaktadır. İlaç çözünmediğinde veya kötü tadı nedeniyle mikrogranüle kaplama içinde formüle edilmek üzere geliştirilmektedir (11,14). Granüle olmayan süspansiyonlar, enteral beslenme tüpü üzerinden uygulanabilmekte ancak viskozite ve ozmotik basınç nedeniyle daha fazla seyreltme gerektirebilmektedir. Granüle süspansiyonlar için formülasyonun enteral beslenme tüpü ile uygulanmasında uygunluğunu değerlendirirken, granül boyutu ve formülasyonun viskozitesi dikkate alınmalıdır. Bazı süspansiyonlar, enterik kaplı granülleri veya modifiye salınımlı granülleri içermektedir. Absorpsiyon özelliklerini değiştirmekten kaçınmak için bu tür formülasyonlarda dikkatli olunması gerekmektedir (14).

Enteral beslenme tüpü ile süspansiyonları uygulama avantajları: Kullanım öncesinde preparat uygun şekilde çalkalandığı takdirde doğru dozlama sağlamaktadır. Kullanıma hazır halde bulunduğundan kullanma ve uygulama kolaylığı açısından avantajı ön plana çıkmakta ve etkin madde çözünmemiş durumda olduğundan daha dayanıklı halde bulunmaktadır. Pentobarbital gibi bazı etken maddelerin süspansiyon şeklinin biyoyararlanımı kapsül, tablet gibi diğer katı dozaj şekillerinin biyoyararlanımından daha fazladır (14,16).

Enteral beslenme tüpü ile süspansiyonları uygulama dezavantajları: Süspansiyon içinde granüller çok büyük olabilmekte ya da viskozitesinin yüksek olması nedeniyle yavaş akışkanlık gösterebilmektedir. Neredeyse tüm süspansiyon sistemleri, beklerken zaman içerisinde fazlarına ayrılmaktadır. İdeal olarak süspansiyonun saklama ve kullanım süresince hiç çökmemesi istenmektedir; ancak dispers sistemlerde çökmenin tamamen engellenebilmesi olanaksızdır. Bu nedenle, bir süspansiyon için, gerekli olan süre boyunca yeteri kadar homojen kalabilmesi, preparatın çalkalanmasından sonra gerekli olan dozun sağlanabilmesi ve homojen bir şekilde alınıp uygulanabilmesi önem taşıdığından, meydana gelen çökme veya yetersiz çalkalama,

doz doğruluğunu etkileyebilmektedir. Çoğu dozaj formlarına göre pahalı olabilmektedir. Sulandırılmış süspansiyonların kimyasal stabilitesi katı dozaj şekillerine kıyasla daha düşük olduğundan, daha kısa raf ömrüne sahiptir (11,15).

### **Sıvı Dozaj Şekillerinin Enteral Beslenme Tüpü ile Uygulanmasında Olası Komplikeasyonlar**

Diyare: Enteral beslenmenin komplikeasyonları arasında diyare yer almaktadır, ancak enteral yol ile beslenen hastalarda gelişen diyarenin nedeni her zaman enteral beslenme ürünü olmamaktadır. Sıvı dozaj şekilleri enteral beslenme tüpünden uygulama için ilk tercih olmasına rağmen, diyare gibi potansiyel olumsuz etkilere neden olabilmektedir (3). Bu nedenle hastada gastrointestinal rahatsızlık oluşturduğu durumlarda sıvı dozaj şekilleri iyi bir seçenek olmamaktadır (8). Sıvı dozaj şekilleri içinde yer alan ve aktif olmayan maddeler ya da katkı maddeleri, enteral yoldan verildiğinde yan etkilere neden olabilmektedir. Uygulamada dozaj formu içeriği ile ilgili diyare, hastaların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkabilmektedir. Piyasadaki birçok preparatın osmolaritesi 1000 mOsm/kg üzerindedir. Gastrointestinal salgıların osmolaritesi ise 100 ile 400 mOsm/kg arasında değişmektedir (3). Osmolarite ve sorbitol içeriği açısından sıvı formülasyonların içeriğinin izlenmesi gerekmektedir (3,8). Sorbitol inert bir madde olduğu için üretici firmalar bazı ilaçlar için ürün etiketinde sorbitolün tam miktarını ve osmolarite verilerini listelememektedir. Bununla birlikte belirli bir ürün için sorbitol içeriği, üretici firmalar arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Solüsyonu tatlandırmak, ilacı taşımak ve ilaç stabilitesini arttırmak için, pek çok sıvı ürüne ilave edilen ve kötü emilen bir polialkol şeker olan sorbitol kullanılmaktadır. Sorbitol sık olarak gaz şikayetlerine, günlük toplam 10 g dozlarda şişkinliğe, 20 g dozda ise kramp ve ishale neden olmaktadır. Birçok preparat sorbitolü sadece küçük miktarlarda içerse de; günlük doz birikerek etkileri kümülatif olarak gözlenmektedir. Sorbitol içeren birden fazla ilaç alan hastaların, yan etkilere maruz kalma olasılığı daha yüksektir. Sorbitol veya hiperosmolar ilaç kaynaklı ani başlangıçlı ishal durumunda ilaç veya ilacın uygulama yollarında değişik önerilebilmektedir (3,8). Gerekli seyreltici hacmi, sıvı dozaj formunun viskozitesi ve osmolaritesi, beslenme tüpünün uzunluğu, iç çapı ve distal ucunun yeri ile belirlenmektedir (6). Son derece hipertonic veya ince barsağın içine doğrudan uygulanan ilaçların seyreltilmesi için daha fazla su gerekli olabilmektedir (8). Çünkü ince barsak, mideye oranla sıvı formda ilaçları daha az tolere etmektedir (2). Kalp yetmezliği veya böbrek hastalıkları gibi sıvı alımı kısıtlı olan hastalar için mümkün olan en küçük seyreltici miktarı kullanılmaktadır (6). Bu ilaçlar, mümkünse, seyreltilmediklerinde doğrudan jejunostomi tüpü ile uygulanmamalıdır. Seyreltme ile elde

edilen karışımın osmolaritesi, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir;

$$\text{Seyreltilmiş Karışımın Osmolaritesi} = \frac{\text{İlacın Osmolaritesi} \times \text{İlacın Hacmi}}{\text{Karışımın Toplam Hacmi}}$$

Enteral Beslenme Tüpünün Tıkanması: Elikşirler (ilaç etkin maddesinin su, alkol, şeker ve tatlandırıcılarla hazırlanmış solüsyonu) ve süspansiyonlar genellikle şuruplardan daha fazla tercih edilmektedir; çünkü şuruplar enteral beslenme tüpü ile uygulandıklarında topaklanma olasılığı artmaktadır. Asidik pH ( $\leq 4$ ) sahip olan şuruplar en sorunlu olanlarıdır, çünkü topaklanma veya kıvamın koyulaşması ile beslenme tüpünde tıkanıklığa neden olmakta ve enteral beslenme formülasyonları ile fiziksel uyumsuzluklar oluşturmaktadır. Demir sülfat eliksiri, bir şurup değildir, fakat çok asidik olduğu için şuruplar gibi tıkanıklığa neden olabilmektedir. Şurupların su ile seyreltilmesi, bazen enteral beslenme ve şuruplar arasındaki fiziksel uyumsuzlukları engelleyememektedir. Böyle durumlarda alternatif bir sıvı ürün tercih edilmektedir. Mümkün olmayan durumlarda ise enteral beslenme durdurulmalı ve tüp önce en az 30 ml su ile temizlenmeli, ardından ilaç ve enteral beslenmeyi birbirinden ayırmak için şurup uygulanmalıdır; tüple beslenmeye daha sonra devam edebilmektedir. Fakat tüm şurupların enteral ürünlerle fiziksel olarak uyumsuz olduğu düşünülmemektedir (8).

Antibiyotik olarak sık kullanılan süspansiyonlar, çözümlerden çok daha yüksek bir viskoziteye sahip olma eğilimindedir. Bazı süspansiyonlar sürekli salım granülleri içerebilmektedir (6). Lansoprazol, granüler haldedir ve su ile karıştırılarak süspansiyon haline gelmektedir. Bu süspansiyonda granüller ve mineral yağ bulunduğundan çok viskozdur (8). Yüksek derecede viskoz ya da granül içeren süspansiyonlar, tüpten akmaya karşı direnç gösterme eğilimindedir; bunu önlemek için seyreltme yardımcı olsa da tüp dar ise bu bile yeterli olamamaktadır (6). Ayrıca granüler tip ilaçlar, suyu hızlı absorbe edip jelatinize hal alarak tüpü tıkaşabildikleri için, bu ilaçların 80 ml su ile seyreltilip beş dakika içinde tüpten uygulanması gerekmektedir (2). Sükralfat içeren süspansiyonlar, çözünmez bir kitle veya benzoar oluşumuna neden olabildiklerinden beslenme tüpünden uygulanmaya elverişli değildir. Tüp tıkanıklığına neden olabileceğinden siprofloksasin süspansiyonu da enteral beslenme tüpü ile verilmemektedir. Bunun yerine, hemen salımlı siprofloksasin tabletler, enteral beslenme tüpü uygulama için ezilmiş ve su ile karıştırılmış halde uygulanabilmektedir (8).

### Katı Dozaj Şekilleri

Sıvı dozaj şekilleri uygun veya mevcut olmadığında, belirli katı dozaj formları beslenme tüplerinden uygulama için kullanılabilir (8). Katı dozaj şekilleri kapsüller ve tabletler olarak ikiye ayrılmaktadır (11).

Kapsüller, etkin maddenin çeşitli şekil ve kapasitede çözünebilen bir kap veya kabuk içine doldurulmasıyla hazırlanan, tek dozluk katı ilaç şekilleridir. Kapsül hazırlamanın temel amacı, etkin maddenin tadını ve kokusunu maskelemektir. Bir veya birden fazla etkin madde kapsül içinde formüle edilebilmektedir. Kapsüller sert ve yumuşak kapsüller olarak sınıflandırılmaktadır (11,17).

Enteral beslenme tüpü ile uygulanmadan önce, toz ilaç içeren sert jelatin kapsüller açılabilir ve bulamaç oluşturmak için 10-15 ml su ile seyreltilmektedir (8). Bazı kapsüller toz yerine granül içermektedir (11). Mikrokapsüllenmiş ilaçlar, içindeki pellet ve granülle doldurulan sürekli salım kapsülleri, uzatılmış salım profili sağlamak üzere veya gastrik irritasyonu azaltmak için tasarlandığından ezilmemesi gerekmektedir (9,10). Enterik kaplı mikroküreler halinde pankreas enzimleri içeren uzatılmış salımlı kapsülün beslenme tüpünden uygulanmasında, içeriğinin elma suyu ile karıştırılması önerilmektedir. Kapsül içeriğinin beslenme tüpünden uygulanması ile tüpün tıkanma riski olduğundan, büyük çaplı beslenme tüpleri ( $\geq 14$  F) tercih edilmektedir (8). Pelletlerin boyutu büyük olduğundan, küçük çaplı tüplerden uygulamaya elverişli değildir (9).

Enteral beslenme tüpü ile sert jelatin kapsüllerin uygulanma avantajları: Diğer dozaj şekillerine göre daha uygun ve ucuz olarak bulunabilmektedir. Ayrıca formülasyon hazırlanması açısından da, üretimi düşük maliyetli dozaj formlarıdır. Çok düşük miktarlardaki etkin maddelerin uygun seyreltici maddeler kullanılarak, dozaj formu haline getirilmesine imkan sağlamaktadır.

Enteral beslenme tüpü ile sert jelatin kapsüllerin uygulanma dezavantajları: Mesleki maruz kalma riski vardır. Hazırlayan kişi tarafından tozun solunması halinde oluşabilecek riskler nedeniyle gerekli önlemler alınmalıdır. Çoğu kapsül, manipülasyon için çok küçük olduğundan, küçük kapsülleri açmak zor olabilmektedir. Tüm kapsüller, tozun hidrofobik veya hidrostatik yapısı nedeniyle su içinde dağılmaya uygun olmayabilmektedir (14).

Yumuşak jelatin kapsüller sert kapsüllere göre daha esneklerdir. Tek kısımdan oluşmaktadır ve genellikle çözelti veya süspansiyon şeklindeki sıvı içeriğin, jelatin kapsül duvarı ile çevrelenmesi ile hazırlanırlar (9). Ancak katı veya yarı katı tozlarda doldurulabilmektedir. Yumuşak kapsüller yuvarlak, oblong (dikdörtgen çubuk) veya tüp şeklinde olabilmektedir. Yumuşak kapsül üretimi; çözünmeyen maddeler, dozu düşük etkin maddeler, yüksek aktivite gösteren bileşikler, oksijene

duyarlı maddeler, tadı kötü maddeler için uygun bulunmaktadır (17). Sıvı dolgulı yumuşak jelatin kapsüllerin enteral beslenme tüpü ile uygulanması daha zordur. Yumuşak jelatin kapsüller, iğne ile delinerek, sıvı şeklindeki içeriği şırınga ile çekildikten sonra beslenme tüpüne uygulanabilmektedir. Daha sonra tüp su ile yıkanmalıdır (9,14). Bu yöntemdeki risk, kullanılan kapsülün markasına ve kişinin yeteneğine bağlı olarak kapsülden tüm içeriğin çıkarılamaması sonucu normal dozun altında dozlama yapılmış olmasıdır (3). Bu riski azaltmak için, kapsülün ılık suyun içine atılarak çözünmesi sağlandıktan sonra, tüm karışımın tüpten uygulanması alternatif bir yöntem olarak önerilmektedir. Ancak, çözünmemiş kapsül parçası beslenme tüpüne uygulanmamalıdır; aksi takdirde tüpün tıkanmasına yol açabilir (3,8). Suda zor çözünen, yağlı bir çözelti halinde yumuşak jelatin kapsül içinde bulunan ilaçlar ise, enteral beslenme tüpünden uygulanmak için elverişli değildir (14).

Tabletler, en çok kullanılan oral katı dozaj şekilleridir. Salım mekanizmaları ve kullanım yeri gibi çeşitli özelliklerine göre farklı isimler almaktadır (14).

Konvansiyonel tabletler; ilaç etkin maddesi ve yardımcı maddelerden oluşmaktadır. Hasta tarafından kullanılması ile birlikte midede hızla dağılarak, ilacı serbestleştirmek amacıyla tasarlanmıştır (18). Hemen salım yapan tabletler, genellikle direkt basım ve yağ/kuru granülasyon olmak üzere iki yöntemden biri ile yapılır ve hazırlanan formülasyonun özelliklerine göre hazırlama yöntemi seçilir. Eğer tablet hazırlamada kullanılacak toz karışımının akış özellikleri uygun nitelikte ise, üretim kolaylığı açısından direkt basım yöntemi kullanılmaktadır. Toz karışımının akışını iyileştirmek amacıyla granülasyon işlemi uygulanmakta ve tablet basımı gerçekleştirilmektedir. Konvansiyonel tablet formülasyonlarında, kullanım sonrası sıvı ortam ile temas eden tablet hemen dağılmakta ve ilaç salımı başlamaktadır. Tablet formülasyonlarında kullanılan yardımcı maddelerin değişimi tabletin dağılma süresini etkilemektedir (11,14).

Çözünür tabletler; ilaç su içine yerleştirildiğinde tamamen çözünür. Sıvı formülasyonlardan daha ucuz olması, ezmeye gerek duyulmaması, doğru dozlama imkanı sağlaması ve orjinal ambalajlı ilacın raf ömrünün uzun olması avantajları arasında sayılabilmektedir. Ancak uygulamadan önce, tam çözünmesinin sağlanması gerekmektedir (14).

Dağılıbilir tabletler; genellikle bu tabletler az miktar (örneğin; 10-15 ml) su içerisinde dağılmaktadır. Ucuz olması ve efervesan tabletlere göre daha düşük elektrolit içeriğine sahip olması ve ezmeye gerek duyulmaması avantajları arasında yer almaktadır. Ancak, uygulaması sırasında elde edilen parçacıklar veya granüller çok büyük olduğundan, gerçekleşen sedimentasyon nedeni ile ince çaplı tüpler tıkanabilmektedir (14).

Dağılmayan tabletler; tabletlerin tümü kolayca parçalanmamaktadır; bu amaçla çeşitli araçlar kullanılabilir. Doğru dozlamayı sağlamak ve uygulayıcının ilaç ya da toza maruz kalma riskini ortadan kaldırmak için tableti ezmek her zaman son çare olarak düşünülmektedir. İlaçla temasa maruz kalmamak için, uygun koruyucu giysiler giyilmelidir. Gerekli durumlarda ise; havan içine tabletler yerleştirilir ve ince bir toz haline gelene kadar tabletler ezilir. Beş ml su eklenerek havan-eli ile ezmeye biraz daha devam edilir. Beş-10 ml su eklenir, ezmeye ve karıştırmaya devam edilir, iyi bir süspansiyon oluşturulması sağlanır. Süspansiyonu uygun tipte ve boyutta şırıngaya çekilir ve tüpten uygulanır. Havanda ilaç kalmaması için 10-20 ml su havana eklenir ve şırıngaya çekilerek tüpten uygulanır. Gerekirse bu işlem havanda ilaç kalmayana kadar tekrarlanır. Daha sonra şırınga içine su çekilir ve enteral beslenme tüpü yıkanır. İlacın verilmesinden sonra, beslenmeye ara verilmesi gerekli olmadığı sürece, beslenme yeniden başlatılabilir. Sıvı kısıtlaması gerekli olan hastalarda bu yöntem kullanırken dikkat edilmesi, her kullanım öncesinde, çapraz kontaminasyonu önlemek için havanın sıcak sabunlu su ile iyice temizlenmesi gerekmektedir. Başka bir seçenek olarak ise ezici şırıngalar kullanılabilir. Tablet, ezici şırınga içine konulup kapağı kapatılarak tablet şırınga içinde ezilir. Bu kapalı sistem, özellikle hormon veya sitotoksik ilaçlarda tercih edilmekte, böylece hazırlayan kişinin ilaca maruziyeti önlenmektedir (14).

Efervesan tabletler; sulu ortamda formülündeki asit ve bazın reaksiyonu sonucunda karbondioksit çıkışı ile hızla dağılan ve etkin maddesini çözeltiye veren tabletlerdir (14). Önerilen su hacimi genellikle su bardağının 1/2-1/3'ü kadardır, fakat enteral beslenme tüpü ile uygulanacağı daha az hacimde su ile çözümlenebilir. Tüpü tıkayabilme ihtimali nedeniyle, hiçbir görünür parçacık ve gaz olmadığından emin olmak için şırınga içeriği incelenir (14). Düşük osmolaritesi ile sıvı dozaj şekillerinde olduğu gibi ishale neden olmaması; ambalajlı ilacın uzun raf ömrüne sahip olması; sıvı dozaj şekillerine kıyasla daha ucuz olması ve doğru dozlama imkanı sağlaması gibi özellikleri nedeniyle enteral beslenme tüpü ile uygulanmasında avantajları bulunmaktadır. Beslenme tüpünden uygulanmasındaki dezavantajlar olarak, tam olarak dağılması için büyük hacim gerektirmesi, şırınga içinde tam disperse edilmez ise enteral beslenme tüpünde gaz oluşumunu neden olabilmesi (bu yüzden uygulamadan önce tam dağılmış olması gerekmektedir, sodyum içeriğinin yüksek olması nedeniyle hipertansif hastaları olumsuz etkileyebilmesi sayılabilir (11).

Ağızda dağılan tabletler; dil üzerine uygulandıklarında kısa sürede, genellikle saniyeler içinde, tükürükte dağılan ya da çözünen katı dozaj şekilleridir. Dağılmış veya çözünmüş

ilacı içeren tükürük daha sonra yutulmaktadır. Ağızda dağılan tablet formülasyonları, konvansiyonel tablet dozaj şekillerinin avantajlarına sahip olmanın yanı sıra, sıvı dozaj şekilleri gibi yutulmaları kolaydır ve sıvı dozaj şekillerine göre dozlamının daha doğru yapılabilmesi üstünlüğüne sahiptir (19). Formülasyon ve hedef absorpsiyon bölgesine göre beslenme tüpünden uygulanmaları değişiklik göstermektedir. Az miktarda su ile kolayca dağılabilmelerine rağmen, çok ince enteral beslenme tüplerini tıkayabilmektedir. Formülasyon enteral beslenme tüpü ile uygulama için uygun ise, dağılabilir tabletler ile aynı yöntem kullanılmaktadır.

Kaplı tabletler; etkin maddeyi ışık, hava ve neme karşı korumak, üretim ambalajlama ve taşınma sırasında dayanıklılığını arttırmak, hastaya yutma kolaylığı sağlamak, mide iritasyonunu önlemek, etkin maddenin gastrik salgılardan korunmasını sağlamak veya etkin maddenin salınım özelliklerini değiştirmek amacıyla tabletler, polimer bir film veya şeker ile kaplanmaktadır (20). Enteral beslenme tüpünden kaplı dozaj şekillerinin uygulanması sırasında dikkatli olunması gerekmektedir. Sadece tabletin görünüşünü iyileştirmek ve hoş olmayan tadı maskeleyen üzere kaplanmış olan tabletler, enteral beslenme tüpü ile verilirken ezilebilmektedir. Nemden, ışıktan ve havadan korumak üzere kaplanan tabletler ezildiğinde ilaç etkin maddesinin stabilitesi bozulabilmektedir. Kontrollü salım yapmak ve ilacı gastrik iritasyondan korumak üzere polimer ile kaplanan tabletlerin ezilmesi durumunda ise ilacın salım özellikleri değişebilmekte ve tüpte tıkanıklığa neden olabilmektedir (9,10).

### **Beslenme Tüpünden Uygulanamayan Dozaj Şekilleri**

Değiştirilmiş salım yapan dozaj şekilleri, ilacın uygulanmasının veya absorpsiyon bölgesine ulaşmasının ardından belirli bir süre sonra ilaç salımını değiştirmek veya vücut içinde hedeflendirmek amacıyla tasarlanmaktadır. Doz aralığı, kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma süresi, yükleme dozu gibi faktörler ilacın farmakokinetik özelliklerini belirlemektedir. Uzatılmış ve sürekli salım yapan formülasyonlarda ilacın farmasötik şekli değiştirildiğinden, ilacın daha az sıklıkla uygulanması, tepe konsantrasyon arttırılmadan hızlı yükleme yapılması, kararlı durum konsantrasyonuna daha hızlı ulaşılması mümkün olmaktadır (21). Değiştirilmiş salım yapan ilaçların içeriği işlevleri açısından önem taşımaktadır. Değiştirilmiş salım yapan ilaçlar, ilaç uygulamasını takiben belli bir süre sonra ilacı salan (geciktirilmiş salım yapan) ve doz sıklığını azaltmak için salımı uzatan (uzatılmış salım yapan) ilaçlar olarak ikiye ayrılmaktadır (22).

## Geciktirilmiş Salım Yapan Dozaj Şekilleri

İlacın uygulanmasından başka bir zamanda, etkin maddeyi serbest bırakmak amacıyla formüle edilmiş sistemler olarak tanımlanabilmektedir. Geciktirilmiş salım ile, ilacın ince barsakta (enterik kaplı dozaj şekilleri) veya kolonda (kolona spesifik dozaj şekilleri) serbest bırakılması kontrol edilebilmektedir (22). Enterik kaplı tabletler, midenin asidik koşullarından dolayı ilacın parçalanmasını önlemek ve midede oluşabilecek yan etkileri azaltmak için, ilaç salımı barsakta olacak şekilde tasarlanmaktadır. Böylece etkinin geç başlaması sağlanmaktadır (9-11).

Enteral beslenme tüpünün distal ucu midede ise, bu ilaçların ezilmemesi gerekmektedir aksi takdirde ilacın stabilitesi bozulmakta ve gastrointesitnal iritasyon olasılığı artmaktadır (9,10). Mideye yerleştirilen bir enteral beslenme tüpü ile enterik kaplı tabletleri uygulamadan önce alternatif tedaviler veya yolların düşünülmesi gerekmektedir. Bu yöntemle ilaç uygulandığında absorbe olan ilacın miktarı azalabilmektedir. Bu yüzden hastanın ilaca yanıtının dikkatle izlenmesi gerekmektedir. Eğer enteral beslenme tüpünün distal ucu ince barsak içerisinde ise (duodenum veya jejunum), ilacın etkinliği açısından sorun yaşanmamaktadır (3,11). Ancak, enterik kaplı tabletler ezilerek enteral beslenme tüpünden uygulandığında, küçük parçacıklar tüp tıkanıklığına neden olabilmektedir (10).

## Uzatılmış Salım Yapan Dozaj Şekilleri

İlacın yavaşça çözülmesi ile, içerdikleri etkin maddeyi belli bir zamanda salıvermek amacıyla tasarlanmıştır. Uzatılmış salım yapan dozaj şekilleri çok katlı tabletleri içermektedir. Çok katlı tabletlerin tabakaları, çözünürken farklı oranda salım gerçekleştirmektedir. Böylece ilacın matriksten kademeli olarak salımı gerçekleşmektedir (9,14). Uzatılmış salım yapan tablet/kapsüllerin, hızlı salım yapan dozaj şekillerine göre doz sıklığının daha az olması ve kanda ilaç düzeyinin daha sabit kalabilmesi avantajları arasında sayılmaktadır. Böylece tedaviye uyum artmakta ve terapötik etkinin sürekliliği sağlanmaktadır. Basit tabletler gibi kanda yüksek tepe konsantrasyonlarına ulaşılmadığından, istenmeyen etkilerin sıklığı ve terapötik olmayan ilaç seviyeleri azalmaktadır (21). Uzatılmış salım yapan dozaj şekilleri; sürekli veya kontrollü salım yapan dozaj şekilleri olarak sınıflandırılabilir.

Sürekli salım yapan dozaj şekilleri: İlacın tek doz uygulanmasından sonra, uzun bir süre boyunca terapötik etki elde etmek üzere tasarlanmış ilaç dağılım sistemleridir. Kaplı granüllerin ve tabletlerin kullanıldığı rezervuar sistemlerden veya ilacın bir matriks içinde çözüldüğü

veya dağıldığı matriks sistemlerden oluşmaktadır (17). İlaç salımı, mide barsak sistemi boyunca sürekli olduğunda maksimum plazma konsantrasyonu azalarak, terapötik aralıktaki ilaç konsantrasyonu süresi uzatılmaktadır. Bu nedenle ilacın dozlama sıklığı azalmaktadır. Sürekli salım yapan dozaj şekilleri, uygun polimerlerin kullanımı ile hazırlanmaktadır.

Kontrollü salım yapan dozaj şekilleri: Hızlı salım yapan preparatlara göre, plazma konsantrasyonu-zaman grafiğinde daha küçük dalgalanmalar sağlamak amacıyla, yavaş ve sürekli emilim elde etmek üzere tasarlanmış dozaj şekilleridir. Kontrollü salım yapan ilaçlarda da sürekli bir salım vardır, ancak sürekli salım yapan dozaj şekillerinde olduğu gibi, ilacın dozaj şeklinden salım kontrolü yerine, ilacın vücut içindeki plazma konsantrasyonunun kontrolü sağlanmaktadır. Tepe ve vadi ilaç konstantrasyonları arasında büyük dalgalanmaların engellenmesi, tedavi sonucunu iyileştirmektedir. Elde edilen ideal ve istenilen plazma konsantrasyonu ile, ilaçların yararlı ve toksik olmayan etkileri sağlanmaktadır (21,22). İlacın ezilmesi sonucu; dozaj şeklinin özellikleri, ilacın salımı ve farmakokinetik özellikleri değiştiğinden, uzatılmış salım yapan dozaj şekilleri enteral beslenme tüpünden uygulama için uygun bulunmamaktadır. Uzun bir doz aralığı (8, 12, 24 saat boyunca) için tasarlanan ilacın, bütün bir doz olarak tek seferde verilmesi ile, plazma konsantrasyonunda aşırı artış sonucunda toksisite ve yan etkiler gözlemlenebileceği için, tedavi başarısızlık ile sonuçlanabilmektedir (9,10).

## Sonuç

Hastanede yatan hastalara, malnütrisyonu önlemek ve günlük kalori gereksinimlerini karşılamak amacıyla beslenme desteği sağlanırken, eş zamanlı olarak ilaç uygulanması yaygın gözlenen bir uygulamadır.

Enteral beslenme desteği alan hastalara aynı tüpten ilaç uygulanması, beslenme ürünü ve ilaç açısından geçimsizlik ve stabilite sorunlarına neden olabilmektedir. Bununla birlikte beslenme tüpünde tıkanma, ilaç biyoyararlanımda azalma veya toksik etkilerde artma gözlemlenebilmektedir. Bu nedenle ilaç uygulaması gerektiğinde, öncelikle beslenme ürünleri ile etkileşimi en aza indirmek için, hastanın klinik durumu ve gereksinimleri doğrultusunda alternatif uygulama yolları tercih edilmelidir.

Alternatif uygulama yolları mevcut olmadığında, benzer farmakolojik etkileri olan ilaçlar uygulanabilmektedir. Enteral beslenme tüpünden ilaç uygulanması gerektiğinde; dozaj şekillerinin özellikleri, avantaj ve dezavantajları göz önünde tutulmalıdır. Enteral beslenme tüpünden sıvı dozaj

şekilleri uygulanırken hastada sorbitol kaynaklı diyare oluşumunu önlemek için gerekli seyreltmenin yapılması gerekmektedir.

Beslenme tüpünden katı dozaj şekilleri uygulanırken, ilacın ezme işlemine uygunluğu göz önüne alınmalıdır. Değiştirilmiş salım yapan dozaj şekilleri belirli bir doz aralığı için tasarlandıklarından, enteral beslenme tüpünden uygulamak üzere tabletlerin ezilmesi veya kapsüllerin açılması toksisite ve yan etkilerde artışa neden olmaktadır.

Tedavinin başarısızlıkla sonuçlanmasını önlemek için, beslenme destek ekibinde eczacının mutlaka bulunması ve dozaj şekillerinin uygunluğu, etkileşimlerin önlenmesi ve beslenme tüpünden ilaç uygulanması konusunda eczacıdan faydalanılması gerekmektedir.

## Etik

*Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.*

## Yazarlık Katkıları

*Konsept: Kutay Demirkan, Dizayn: Kutay Demirkan, Aygin Bayraktar Ekincioglu, Veri Toplama veya İşleme: Kutay Demirkan, Aygin Bayraktar Ekincioglu, Analiz veya Yorumlama: Kutay Demirkan, Aygin Bayraktar Ekincioglu, Literatür Arama: Kutay Demirkan, Yazan: Kutay Demirkan, Aygin Bayraktar Ekincioglu, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.*

## Kaynaklar

- Soeters, PB, Rejiven PLM, Allison SP, Kondrup J. (2013). Malnütrisyon tanısı-tarama ve değerlendirme. Lubos Sobotka (Ed.). Klinik Nütrisyonun Temelleri (4.bs.). (s.309-312). Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar.
- Balci D, Genç V, Demirer S, Aydınoğlu S. Total nütrisyon tedavisinde farmakolojik etkileşimler. Yoğun Bakım Dergisi 2005;5:42-9.
- Beckwith MC, Feddema SS, Barton RG, Graves C. A guide to drug therapy in patients with enteral feeding tubes; dosage form selection and administration methods. Hospital Pharmacy 2004;39:225-37.
- Akıncı SB. Enteral nütrisyon uygulama yöntemleri. Klinik Gelişim 2011;24:20-5.
- Kabaçam G, Özden A. Enteral tüple beslenme. Güncel Gastroenteroloji 2009;13:201-10.
- Boullata JI. Drug administration through an enteral feeding tube. Am J Nurs 2009;109:34-42.
- Paparella S. Identified safety risks with splitting and crushing oral medications. Journal Of Emergency Nursing 2010;36:156-8.
- Williams, NT. Medication administration through enteral feeding tubes. Am J Health Syst Pharm 2008;65:2347-57.
- Gilbar PJ. A guide to enteral drug administration in palliative care. J Pain Symptom Manage 1999;17:197-207.
- Wyman M. Medication administration through enteral feeding tubes. Am J Health Syst Pharm 2008;65:2347-57.
- Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J. Enteral nutrition practice recommendations. J Parenter Enteral Nutr 2009;33:122-67.
- Gürsoy AZ, Çözelttiler. AZ Gürsoy (Ed.). Farmasötik Teknoloji Temel Konular ve Dozaj Şekilleri (s.201-209). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği 2004.
- White R, Bradnm V. Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes. London: Pharmaceutical Press 2007;1-11.
- In-Process Revision. USP Pharmacopeial Forum, 2009;35:1260-310.
- Gönül N. Süspansiyon ve emülsiyon teknolojisi. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi. 2000.
- Öner F. Süspansiyonlar. AZ Gürsoy (Ed.). Farmasötik Teknoloji Temel Konular ve Dozaj Şekilleri (s.257-285). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği 2004.
- Acartürk F. Sert ve yumuşak kapsüller. AZ Gürsoy (Ed.). Farmasötik Teknoloji Temel Konular ve Dozaj Şekilleri (s.331-347). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği. 2004.
- Türkoğlu M. Tabletler. AZ Gürsoy (Ed.). Farmasötik Teknoloji Temel Konular ve Dozaj Şekilleri (s.349-361). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği. 2004.
- Ölmez SS, Vural İ, Şahin S, Ertuğrul A, Çapan Y. Ağızda dağılan tabletler 1: Hazırlama teknolojileri. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi 2010;30:205-30.
- Dortunç, B. Kaplı dozaj şekilleri. A.Z. Gürsoy (Ed.). Farmasötik Teknoloji Temel Konular ve Dozaj Şekilleri (s.363-379). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği 2004.
- Üresin Y, Baran E. Tedavide hızlı salınımlı ve uzatılmış salınımlı formülasyonların farkları. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21:26-32.
- Perrie Y, Rades T. Pharmaceutical drug delivery and targeting. London: Pharmaceutical Press. 2012.



Murat Ünsel,  
Perihan Ergin Özcan

## “Weaning” de Non-invaziv Mekanik Ventilasyon

### Non-invasive Mechanic Ventilation During the “Weaning”

Geliş Tarihi/Received : 04.10.2015  
Kabul Tarihi/Accepted : 04.12.2015

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.  
ISSN: 2146-6416

Murat Ünsel, Perihan Ergin Özcan  
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Murat Ünsel (✉),  
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: muratunsel@hotmail.com  
Tel.: +90 212 414 20 00

**ÖZ** Mekanik ventilatör tedavisi alan hastalarda bu desteğin kesilmesi önemli bir klinik konudur. Son yıllarda weaning ve postekstübasyon solunum yetmezliğinde non-invaziv mekanik ventilasyon (NİV) uygulamaları artmaktadır. Yapılan çalışmalar özellikle hiperkapnik solunum yetmezliği ile giden kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diğer kronik solunum yetmezliklerinin ataklarındaki “weaning”de NİV’in faydalı olduğunu, diğer hasta gruplarında etkinlik ve güvenilirliğinin sınırlı olduğunu göstermektedir. NİV, seçilmiş hasta grubunda zamanlamaya ve basınçlara dikkat ederek tecrübeli bir ekip tarafından uygulanmalıdır. **Anahtar Kelimeler:** Weaning, noninvaziv mekanik ventilasyon, solunum yetmezliği

**SUMMARY** Weaning of the patients from mechanical ventilation is a clinically important subject. Recently, applications of non-invasive mechanic ventilation (NIV) are increasing in post extubation respiratory failure. Studies show that NIV is effective in the weaning of chronic obstructive pulmonary disease, presenting with hypercapnic respiratory failure and in the attacks of other chronic respiratory failure, but efficacy and reliability in the other patient group is limited. NIV must be applied by the experienced team in the selected patient group.

**Keywords:** Weaning, noninvasive mechanic ventilation, respiratory failure

## Giriş

İnvaziv mekanik ventilasyon (İMV) yoğun bakımlarda yaygın olarak kullanılan ve hayat kurtaran tekniklerden biridir. İMV'nin akut solunum yetmezliği gelişen hastalarda, ventilasyon ve gaz değişiminin arttırdığı, solunum kaslarını dinlendirdiği ve sedasyon imkanı sağladığı bilinmektedir, ancak mekanik ventilasyon süresinin uzaması ile birlikte havayolu komplikasyonları, volüt travma/barotravma, dinamik hiperinflasyon, oksijen toksisitesi-hipoksemi, ventilatör ilişkili pnömoni, pulmoner emboli ve hasta-ventilatör uyumsuzluğu gibi komplikasyonlar artmaktadır. Bu nedenlerle hastaların en kısa zamanda mekanik ventilatörden ayrılmaları (“weaning”) gerekmektedir (1). Bu dönem solunum yükünün ventilatörden hastaya kaydırıldığı süreçtir. Ancak İMV uygulanan hastaların %15-35’lik kısmı uzamış veya zor

“weaning” süreci içindedir (2). Bu yüzden farklı etiyolojilere bağlı solunum yetersizliklerinde bu komplikasyonlarından kaçınmak ve başarısız “weaning” oranının azaltmak için non-invaziv mekanik ventilasyon (NİV) kullanılması giderek yaygınlaşmaktadır. NİV seçilmiş hasta gruplarında mortalite ve morbiditeyi azaltırken, aynı şekilde “weaning” döneminde de başarı ile kullanılacağı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. İlk kez 1992 yılında kronik solunum yetersizliği olan hastalarda zor “weaning” sebebi ile başarı ile kullanılmıştır (3). Ancak NİV’in akut solunum yetersizliğinde kullanıldığı gibi bazı hasta gruplarında daha faydalı olması “weaning” amacı ile kullanıldığında da geçerlidir. Yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi özellikle hiperkarbik olguların “weaning” aşamasında NİV kullanılması ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle klinisyenlerin bilgi ve deneyimleri “weaning”de NİV başarısını önceden belirleyebilir.



"Weaning" sürecinde NİV kullanımı 3 farklı evrede söz konusu olabilir:

1. Geleneksel "weaning" yöntemlerine alternatif olarak,
2. Başarısız ekstübasyondan sonra reentübasyondan kaçınmak için,
3. Ekstübasyon sonrası solunum sıkıntısı gelişebilecek riskli hastalarda profilaktik olarak NİV kullanılabilir.

### **Geleneksel "Weaning" Yöntemlerine Alternatif Olarak Non-invaziv Mekanik Ventilasyon**

Standart ekstübasyon kriterlerini yerine getiremeyen hasta gruplarında hastaların erken ekstübe edilerek NİV ile tedavilerine devam edilmesi kolaylaştırıcı teknik (facilitation technique) olarak adlandırılır. Bu amaçla ilk çalışma 1998 yılında Nava ve ark. (4) tarafından yapılmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) sebebi ile asiste kontrol modda mekanik ventilasyon uygulanan hiperkarbik hastalar daha sonra basınç destek solunum modu ile ventile edilmişlerdir. "Weaning" için hazır oldukları dönemde T-parçası ile spontan solunum denemesi yapılarak başarısız olanlar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Hastaların bir kısmı tekrar ventilatöre bağlanırken, bir kısmı ekstübe edilerek NİV uygulanmıştır. İlk 48 saat 22 saat/gün NİV uygulanmasının ardından kademeli olarak basınç kısalarak ve günde en az 2 kez NİV'den ayrı spontan solunum denemeleri yapılmıştır. Diğer grupta ise geleneksel yöntemlere göre aralıklı T-parçası ile spontan solunum denemeleri yapılmıştır. Çalışma sonunda NİV grubunda 60 günlük sağkalım, "weaning" başarısı daha yüksek, nozokomiyal pnömoni insidansı daha düşük, mekanik ventilasyon süresi ve yoğun bakım kalış süresi daha kısa olarak bulunmuştur. "Weaning"i kolaylaştırmak amacı ile Girault ve ark. (5) yaptıkları kontrole, randomize, prospektif çalışmada basit "weaning" kriterlerini karşılayan hastalarda 2 saatlik T-parçası ile spontan solunum denemesinde başarısız olan hastaların bir kısmı NİV ile ekstübe edilirken bir kısmı tekrar ventilatöre bağlanmıştır (5). NİV grubunda mekanik ventilasyon süresi daha kısa, dolayısı ile endotrakeal tüpe bağlı morbidite sebepleri de azalmış bulunmuştur. Hastaların %44'ünün KOA'lı olguların oluşturduğu çalışmada Ferrer ve ark. (6) 3 gün yapılan T-parçası ile spontan solunum denemeleri ile ekstübe edilemeyen hastaları çalışmaya dahil etmişlerdir. Çalışma için planlanan hastaların yarı sayısına ulaşıldığında çalışma NİV grubunda klinik sonuçtaki anlamlı iyileşme nedeni ile sonlandırılmıştır. Yoğun bakım sağkalımı daha yüksek, daha kısa İMV süresi, daha kısa yoğun bakım ve hastane kalış süresi, trakeotomi gereksinimi ve nozokomiyal pnömoni insidansı NİV grubunda daha düşük bulunmuştur. Trevisan ve Vieira (7) tarafından yapılan 65 hastalık bir araştırmada NİV ile "weaning" yapılan grupta nozokomiyal

pnömoni insidansı ve trakeotomi insidansı azalmış olarak bulunmuştur. Glossop ve ark. (8) 2012 yılında yaptıkları bir meta-analizde 16 çalışma ve 2,048 hasta değerlendirilmiştir. Bu meta-analizde NİV ile "weaning" yapılan cerrahi sonrası olgularda yoğun bakımda kalış süresi, reentübasyon ve pnömoni oranlarının azaldığı görülmüştür. Mishra ve ark. (9) yaptıkları bir çalışmada mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan, T parçası ile başarısız "weaning" olan 50 KOA'lı hasta 25 kişilik iki gruba ayrılmışlar. Grup 1 NİV ile, Grup 2 basınç desteği solunumu (konvansiyonel yöntem) ile "weaning" yapılmış. Grup 1'de ventilasyon, "weaning" ve yoğun bakımda kalış süresi ile nozokomiyal pnömoni görülme sıklığı daha az oranda görülmüştür.

**Hangi hastalarda;** yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi hastalığın tedavi aşamasında olduğu gibi KOA'lı hastaların ventilatörden "weaning"leri aşamasında da NİV'den faydalanmaları diğer hasta gruplarına göre daha yüksektir. Bu endikasyonla NİV uygularken özellikle seçilecek hasta popülasyonuna dikkat etmek gerekir. Ventilatörden "weaning" aşamasında NİV başarısını etkilemesi açısından klinisyenler hangi hastaların erken ekstübe edilerek NİV'den fayda göreceklarını hangi hastalar için güvenilir olmayacağını belirlemeleri gerekir. Diğer akut solunum yetersizliklerinde de NİV'in "weaning" aşamasındaki faydasını göstermek açısından bu hasta gruplarını inceleyen ayrı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmalardaki hasta sayılarının sınırlı olması nedeni ile elde edilen verilerin genellemesi güçleşmekte bu nedenle daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalar gerekmektedir.

### **Başarısız Ekstübasyondan Sonra Reentübasyondan Kaçınmak için Non-invaziv Mekanik Ventilasyon**

Normal ekstübasyon şartlarını sağlayarak ekstübe edilen ve izlemleri sırasında akut solunum yetersizliği gelişen hastalarda tekrar entübasyon yerine NİV ile tedaviye devam edilmesi tedavi edici teknik (rescue or curative technique) olarak adlandırılır. Hastalar ekstübasyon sonrası dönemde yaklaşık 48 saat akut solunum yetersizliği kriterlerinin gelişip gelişmemesi açısından takip edilerek NİV açısından değerlendirilir. Keenan ve ark.'nın (10) ekstübasyon sonrası solunum yetersizliği gelişen hastalarda yaptıkları çalışmada 81 hastadan 42'si standart tedavi (oksijen tedavisi), 39 hasta ise NİV grubuna alınmıştır. İnspiratuvar pozitif havayolu basıncı 9 cmH<sub>2</sub>O, ekspiratuvar pozitif hava yolu basıncı 4 cmH<sub>2</sub>O basınçlarla ilk 12 saat sürekli, sonra giderek azalan sürelerde NİV uygulanmış, çalışma süresince reentübasyon oranı her iki grupta benzer bulunmuştur. Bir yılın sonunda çalışma KOA'lı hastaların NİV'den fayda görme olasılıklarının yüksek olması ve çalışmada bu hastaların diğer grupta da yer almaları nedeni ile durdurulmuştur. Esteban ve ark. (11) 2004 yılında

yaptıkları çalışmada ekstübasyon sonrası solunum yetersizliği gelişen hastalara randomizasyon ile bir gruba NİV (5 ml/kg tidal volüm ve solunum frekansı 25/dk olacak şekilde basınç ayarları), diğer gruba standart medikal tedavi (oksijen tedavisi, solunum fizyoterapisi, bronkodilatör tedavi) uygulamışlar. Reentübasyon oranı her iki grupta benzer olmakla birlikte mortalite NİV grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur. Özellikle reentübe olan hastalarda mortalite yüksekliği daha belirgindir. Bu klinik sonuç ise ekstübasyon reentübasyon arası sürenin NİV grubunda daha uzun bulunmasına bağlanmıştır.

Sonuç olarak ekstübasyon sonrası gelişen solunum yetersizliğinde NİV'in etkinliği kesin olarak gösterilememiştir.

### **Ekstübasyon Sonrası Profilaktik Olarak Non-invaziv Mekanik Ventilasyon**

Ekstübasyon sonrası solunum yetersizliği gelişebilecek hasta grubunda NİV uygulanması profilaktik veya önleyici teknik (preventive or prophylactic techniqu) olarak adlandırılır. Başarısız ekstübasyon artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Ekstübe olan hastalarda reentübasyon oranı yaklaşık olarak %3-19 arasındadır. Daha önce bahsedildiği gibi solunum yetersizliği geliştikten sonra NİV uygulamasının reentübasyon oranına ve mortaliteye katkısının olmadığı gösterilmiştir (10,11). Reentübasyona kadar geçen süre mortalite ile ilişkilendirilmiştir (12). Üst havayolu obstrüksiyonu, komorbid durumlar ve solunum yetersizliği geliştiğinde artmış solunum işi reentübasyon için risk oluşturmaktadır. Bu nedenle "weaning" başarısı için ekstübasyon sonrası ilk 24-48 saat profilaktik olarak NİV uygulaması gündeme gelmiştir. Ekstübasyon sonrası solunum yetersizliği gelişmeden erken dönemde NİV uygulaması diğer uygulamalardan daha sonraki yıllarda dikkat çekmiştir. Jiang ve ark. (13) yaptıkları çalışmada yüksek riskli hastalarda ekstübasyon sonrası NİV ile reentübasyon ihtiyacına bakılmış, ancak çalışmaya dahil edilen hastaların %39'unun planlı olmayan ekstübasyon olmasından dolayı reentübasyon oranının farklı olmadığı bulunmuştur. Nava ve ark.'nın (14) çalışmasında ise ekstübasyon sonrası profilaktik olarak NİV uygulanan hastalarda reentübasyon oranı ve buna bağlı olarak yoğun bakım mortalitesinin standart tedavi grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Özellikle solunum yetersizliği gelişebilecek seçilmiş hasta gruplarında faydalı olabileceği vurgulanmıştır. Aynı şekilde Ferrer ve ark. (15) çalışmasında da ekstübasyon sonrası solunum yetersizliği gelişmesi açısından risk altındaki hastalara erken dönemde profilaktik NİV uygulayarak reentübasyon ve bununla ilişkili olarak yoğun bakım mortalitesinin azaldığı gösterilmiştir.

### **Sonuç**

Çalışmalar sonucunda farklı bulguların elde edilmesinin sebeplerini açıklayabilecek faktörlere dikkat edildiği sürece daha iyi sonuçlar alınacaktır.

\*Hasta popülasyonu; heterojen hasta gruplarında farklı sonuçlar elde edilebilir. Daha güvenilir sonuçlar elde etmek için mümkün olduğunca homojen ve geniş olgu serilerinin yer aldığı çalışmalar yapılmalıdır. Özellikle KOAH'lı hastaların "weaning" döneminde NİV kullanılmalıdır.

\*Zamanlama; özellikle solunum yetersizliği gelişmeden erken dönem uygulamalarında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

\*Uygulanacak basınçlar; başarısız sonuçların elde edildiği bazı çalışmalarda düşük basınçların kullanıldığı dikkat çekmektedir. Uygulanan basıncın oluşturduğu tidal volüm mutlaka kontrol edilmelidir. Hastanın klinik değerlendirilmesi ve gaz değişim sonuçlarına göre uygun basınçlar ayarlanmalıdır.

\*NİV süresi; bazı çalışmalarda 4 saatlik periyotlarla, bazılarında 12 saat ve 22 saatlik süreler söz konusudur. Ne kadar süre NİV uygulanacağını hastanın klinik bulguları ve "weaning" in hangi aşamasında uygulanacağı dikkate alınarak ayarlanmalıdır.

\*NİV uygulama deneyimi; klinikte NİV uygulaması ekip işidir. Ekip üyelerinin uygulamadaki tecrübeleri başarıyı arttırması yanında gerektiğinde başarısızlığın göstergelerini de erken fark edip önlemlerin alınması ile hasta güvenliğini arttıracaktır.

\*NİV ekipmanı; NİV karar verince uygun interfaz ve ventilatör modu seçilerek hasta monitörize edilmelidir. En önemlisi gerektiğinde hastanın entübasyonu için gereken tüm donanım hazır olmalıdır.

### **Etik**

*Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.*

### **Yazarlık Katkıları**

*Cerrahi ve Medikal Uygulama: Murat Ünsel, Perihan Ergin Özcan, Konsept: Murat Ünsel, Perihan Ergin Özcan, Dizayn: Murat Ünsel, Perihan Ergin Özcan, Veri Toplama veya İşleme: Murat Ünsel, Perihan Ergin Özcan, Analiz veya Yorumlama: Murat Ünsel, Perihan Ergin Özcan, Literatür Arama: Murat Ünsel, Perihan Ergin Özcan, Yazan: Murat Ünsel, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.*

## Kaynaklar

1. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: A collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest* 2001;120(Suppl 6):375-95.
2. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekkik N, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:896-903.
3. Udawadia ZF, Santis GK, Steven MH, Simonds AK. Nasal ventilation to facilitate weaning in patients with chronic respiratory insufficiency. *Thorax* 1992;47:715-8.
4. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:721-8.
5. Girault C, Daudenthun I, Chevron V, Tamion F, Leroy J, Bonmarchand G. Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute-on-chronic respiratory failure: A prospective, randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:86-92.
6. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, Bauer TT, Gonzalez G, Carrillo A, et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:70-6.
7. Trevisan CE, Vieira SR; Research Group in Mechanical Ventilation Weaning. Noninvasive mechanical ventilation may be useful in treating patients who fail weaning from invasive mechanical ventilation: A randomized clinical trial. *Crit Care* 2008;12:51.
8. Glossop AJ, Shepherd N, Bryden DC, Mills GH. Non-invasive ventilation for weaning, avoiding reintubation after extubation and in the postoperative period: A meta-analysis. *Br J Anaesth* 2012;109:305-14.
9. Mishra M, Chaudhri S, Tripathi V, Verma AK, Sampath A, Chauhan NK. Weaning of mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease patients by using non-invasive positive pressure ventilation: A prospective study. *Lung India* 2014;31:127-33.
10. Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3238-44.
11. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguía C, González M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004;350:2452-60.
12. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:489-93.
13. Jiang JS, Kao SJ, Wang SN. Effect of early application of biphasic positive airway pressure on the outcome of extubation in ventilator weaning. *Respirology* 1999;4:161-5.
14. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med* 2005;33:2465-70.
15. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:164-70.



Semiha Solak Grassie,  
Bircan Kayaaslan,  
Sümevra Çetin Gevrek,  
Dilber Kumral,  
Cengizhan Emre

## Yoğun Bakım Ünitelerinde Ventilator İlişkili Pnömoni Gelişmesini Önlemek Amaçlı Kontrol Listesi Kullanımı Deneyimi

### In Our Intensive Care Unit the Experience of the Checklist Use to Prevent Ventilator Associated Pneumonia

Geliş Tarihi/Received : 07.11.2015  
Kabul Tarihi/Accepted : 11.01.2016

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.  
ISSN: 2146-6416

Semiha Solak Grassie, Bircan Kayaaslan  
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Sümevra Çetin Gevrek  
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Kliniği, Ankara, Türkiye

Dilber Kumral, Cengizhan Emre  
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Semiha Solak Grassie (✉),  
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: semihsolak@yahoo.com  
Tel.: +90 532 594 62 74

**ÖZ Amaç:** Yoğun bakım üniteleri ventilator ilişkili pnömoni gibi ciddi enfeksiyonlar için yüksek riske sahip ünitelerdir. Ventilator ilişkili pnömoni gelişiminin önlenmesi yoğun bakım ünitelerindeki en önemli enfeksiyon kontrol uygulamalarından biridir. Biz bu çalışmada ventilator ilişkili pnömoni gelişimini önlemeye yönelik tedbirleri içeren kontrol listesi kullanımının ventilator ilişkili pnömoni hızlarını azaltmadaki etkisini incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi karma yoğun bakım ünitesinde, Ocak 2013 ve Eylül 2013 arasında gerçekleştirildi. İlk üç aylık dönemde rutin enfeksiyon kontrol önlemleri uygulandı. Sonunda hemşirelere ventilator ilişkili pnömoni önleme paketi ve bu uygulamaların yapıldı yapılmadığına dair kontrol listesinin uygulanması ile ilgili eğitim verildi. İkinci üç aylık dönemde ise her hasta için hastanın hemşiresi tarafından günlük olarak kontrol listesi dolduruldu. Sonraki 3 aylık dönemde ise kontrol listesi uygulaması yapılmadı. Bu dönemlerdeki ventilator ilişkili pnömoni oranları kaydedildi. Hemşirelere uygulama başlatılmadan önce ve sonra ventilator ilişkili pnömoni önleme konusunda 20 soruluk test yapıldı.

**Bulgular:** Ocak-Mart 2013 arasındaki birinci 3 aylık dönemde ventilator ilişkili pnömoni hızı %38,2, ikinci 3 aylık dönemde ventilator ilişkili pnömoni hızı %7,4 ve üçüncü 3 aylık dönemde ventilator ilişkili pnömoni hızı %3,8 şeklinde bulunmuştur. Ön testte hemşirelerin aldığı ortalama puan 84,5, son testte ise 92,6 olarak bulunmuştur. İkinci testle birinci test arasındaki başarı farkı Wilcoxon testi ile (z=3,4; p=0,001) anlamlı olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Bu çalışma sonucunda rutin uygulamada ve hasta popülasyonunda değişiklik olmamasına rağmen ventilator ilişkili pnömoni gelişimini önlemek amaçlı kontrol listesi kullanımının müdahale sırasında ve sonrasında ventilator ilişkili pnömoni hızında belirgin düşme sağladığı görülmüştür. Ayrıca kontrol listesi uygulaması hemşirelerin ventilator ilişkili pnömoni önleme bilgi düzeylerinde ve el hijyeni uyum oranlarında artışa neden olmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Ventilator ilişkili pnömoni, enfeksiyon kontrol, kontrol listesi

**SUMMARY Objective:** Intensive care units are high risk units for serious infections like ventilator associated pneumonia. Preventing ventilator associated pneumonia is one of the most important infection control practice in intensive care units. In this study, it was aimed to investigate the effect of the ventilator associated pneumonia prevention checklist use in decreasing ventilator associated pneumonia rates.

**Material and Method:** This study was performed in the intensive care units at Yenimahalle Training and Research Hospital between January 2013 and September 2013. In the first 3 months, the routine infection control measurements were used. At the end of this term a lecture about using the checklist was given to the nurses. At the second 3 months period, the checklist was filled by each patient's nurse. At the last 3 months period there was no checklist use. The ventilator associated pneumonia rates were registered in all these terms. After and before the intervention term tests about ventilator associated pneumonia prevention with 20 questions were given to the nurses.

**Results:** Between January to March 2013, at the first 3 months, ventilator associated pneumonia rate was 38.2%; at the second term, it was 7.4%; at the third term, it was 3.8%. At the front test, the nurses got 84.5 point success rate and at the last test, the rate was 92.6. The success rate differences between these two tests were statistically significant with the Wilcoxon test (z=3.4, p=0.001).

**Conclusion:** At the end of this study, despite any changes in the other routine and patient population, it was seen that there were obvious decrease in the ventilator associated pneumonia rates during the intervention term and the term after the intervention. Also the checklist use increased the nurses' knowledge level about the ventilator associated pneumonia prevention and hand hygiene adherence rate.

**Keywords:** Ventilator associated pneumonia, infection control, checklist

## Giriş

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), ciddi enfeksiyonlar için yüksek riske sahip ünitelerdir. Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) YBÜ'de görülen en önemli enfeksiyonlardan biridir (1). YBÜ'de VIP %5-67 gibi değişken oranlarda bildirilmiştir (2). VIP %8,1-31,9 oranda mortaliteye, mekanik ventilasyon ve hastanede kalma süresinin uzamasına ve maliyet artışına sebep olmaktadır (1-4). Çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonlarda artış olması nedeniyle VIP gelişen hastalarda tedavi başarısızlığı gittikçe artmaktadır (4). Bu nedenle VIP gelişiminin önlenmesi gittikçe daha da önemli hale gelmektedir. Yayınlanmış olan rehberlere uygun enfeksiyon kontrol önlemleri ile VIP oranlarının azaltıldığı hatta sıfırlandığı ve bu uygulamaların maliyet etkin olduğu bildirilmiştir (1,2,5). Öte yandan, yapılan çalışmalarda YBÜ'de çalışan doktor ve hemşirelerin önerilen enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumlarının kurumlara göre değişmekle beraber oldukça düşük olabileceği bildirilmiştir (2,5). Enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanma olasılığının birkaç önlemin bir araya getirilerek oluşturulmuş paketlerle daha yüksek olduğu bildirilmiştir (2-6).

Daha önce VIP gelişmesini önleme amaçlı geliştirilen tedbirlerin uygulanabilirliğini artırmak amaçlı çeşitli yöntemler denenmiştir. Pasif yöntemlerin başarısının düşük olduğu; aktif yöntemlerle uyum oranlarının arttığı ve VIP oranlarının düştüğü bilinmektedir (2). Ayrıca çok yönlü müdahaleler de enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum oranını artırmaktadır (2). Bu müdahaleler eğitim, gözlem, performans geri bildirim, teknik iyileştirme ve ayarlanmış hatırlatıcıları içermektedir (2,7).

Farklı hastaneler farklı enfeksiyon kontrol paketlerini ve farklı uygulama yöntemlerini kullanarak hastanelerindeki VIP oranlarını düşürmeye ve önlemlerin uygulanmasını kalıcı hale getirmeye çalışmaktadır. Biz de hastanemizde VIP gelişimini önlemeye yönelik tedbirleri içeren kontrol listesi kullanımının VIP hızlarını azaltmadaki etkisini incelemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ocak 2013 ve Eylül 2013 tarihleri arasında, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ikinci ve üçüncü basamak yatakları içeren 15 yataklı karma YBÜ'de gerçekleştirildi. Ocak-Mart arasındaki ilk üç aylık dönemde rutin enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması ile birlikte enfeksiyon kontrol hekimi ve hemşiresi YBÜ'ye günlük ziyaret yaparak hemşirelere hasta başı gözlem ve gerektiğinde sözel uyarılarda bulundu. Bu dönemin sonunda VIP önleme paketindeki önlemleri içeren kontrol listesi oluşturuldu (Tablo 1). YBÜ'de görev yapan tüm hemşirelere yönelik

kontrol listesinin uygulanması ile ilgili eğitim verildi. Nisan-Haziran arasındaki ikinci üç aylık dönemde ise her hasta için hastanın hemşiresi tarafından günlük olarak VIP önleme paketindeki uygulamaları içeren kontrol listesi dolduruldu. Daha önce enfeksiyon kontrol hemşireliği eğitimi almış olan bir hemşire kontrol listesi kullanımını ve uygulanmasını denetlemek ve gerektiğinde ilgili personeli uyararak görevlendirildi. Sonraki Temmuz-Eylül ayları arasındaki 3 aylık dönemde ise enfeksiyon kontrol ekibi günlük ziyaret gözlem ve hasta başı müdahalelerine devam etti, ancak kontrol listesi uygulaması yapılmadı.

Kontrol listesi kullanılan 3 aylık dönem, öncesi ve sonrasındaki 3 aylık dönemlerdeki VIP oranları kaydedildi. VIP tanısı 48 saatten uzun süredir ventilatöre bağlı olarak takip edilen hastalardan akciğer filminde ilerleyici infiltrasyonları olan hastalar içinden aşağıda belirtilenlerden ikisi varsa konuldu; ateş ( $>38$  °C) yada hipotermi ( $<36$  °C), lökositoz, pürülan sekresyon. Aynı dönemlerde YBÜ'de gerçekleşen toplam enfeksiyon insidansı dansitesi hesaplandı. Nozokomiyal olarak kabul edilmeyen VIP enfeksiyonları çalışma dışı bırakıldı. Yine aynı dönemlerde YBÜ'de gerçekleşen ventilatör günü, ventilatör kullanım oranı, mortalite oranı, yatan hasta sayıları ve yatan hasta günleri kayıt altına alındı. Haberli olarak el hijyeni gözlemi yapıldı ve uyum oranları kaydedildi. Ayrıca kontrol listesi uygulamasının hemşirelerin VIP gelişimini önleme konusunda bilgi düzeyine etkisini incelemek amacıyla YBÜ'de çalışan tüm hemşirelere kontrol listesi uygulaması başlatılmadan önce ve sonra 20 soruluk ön ve son test yapıldı ve başarı durumları kaydedildi.

**Tablo 1. Yoğun bakım ünitemizde ventilatör ilişkili pnömoni önleme paketi ve aseptik aspirasyon tekniği kontrol listesinde bulunan başlıklar**

VİP önleme	Aseptik aspirasyon tekniği
Yatak başı 30-45°	Aspirasyon öncesi el hijyeni uygulanması
Sedasyona günlük ara verilmesi	Koruyucu ekipman maske, önlük, gözlük kullanımı
Derin venöz tromboz profilaksisi uygulanması	Tek kullanımlık steril aspirasyon sondası kullanımı
Subglottik sekresyonların aspirasyonu	Tek kullanımlık steril sıvı kullanımı
Endotrakeal kaf basıncının 20 mmHg üzerinde tutulması	Ağız içi aspire edilen sondayı tüp içinde yeniden kullanmama
Peptik ülser profilaksisi	Hastaya özel yıkama solüsyonu bulundurma
Klorheksidinli ağız bakımı	Yıkama solüsyonunun 8 saatten uzun kullanmama
Ventilatör devrelerinde sıvı birikiminin kontrol edilmesi	Aspirasyon sonrası el hijyeni uygulanması
VIP: Ventilatör ilişkili pnömoni	

İstatistiki analiz SPSS 17.00 kullanılarak yapıldı. Bu üçer aylık dönemlerdeki mortalite hızı, VIP hızı ve toplam enfeksiyon insidansı dansitesi Friedman testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hemşirelerin ön test ve son testte göstermiş oldukları başarı durumu Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı  $p \leq 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Ocak-Mart 2013 arasındaki birinci 3 aylık dönemde VIP hızı %38,2, Nisan-Haziran arasındaki müdahale sırasındaki ikinci 3 aylık dönemde VIP hızı %7,4 ve müdahale sonrası Temmuz-Eylül arasındaki üçüncü 3 aylık dönemde VIP hızı %3,8 şeklinde bulunmuştur. VIP hızlarındaki düşme toplam enfeksiyon insidans dansitesine de yansımıştır (Tablo 2). El hijyeni uyum oranları, mortalite hızı 3 aylık dönemler halinde Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu dönemlerdeki VIP hızı, toplam enfeksiyon insidansı dansitesi, mortalite hızı dönemler arasındaki farklılıkları istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,097$ ). Toplam 16 hemşire müdahale öncesi ve sonrası testlere katılmış, testlerin başarısı 100 üzerinden değerlendirilmiştir. Ön teste hemşirelerin aldığı ortalama puan 84,5, son testte ise 92,6 olarak bulunmuştur. İkinci testle birinci test arasındaki başarı farkı ( $z=3,4$ ;  $p=0,001$ ) istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

## Tartışma

VIP önleme amaçlı bir kaç önlemin bir araya geldiği önlem paketlerinin uygulanmasıyla VIP oranlarında belirgin azalma sağlandığı bildirilmiştir. Pek çok hastane %0 VIP oranı yada %38-85 oranlarında azalmış VIP oranları bildirmişlerdir (8-

11). Bu çalışma sırasında YBÜ'de yüksek seyreden VIP oranlarımızı düşürmek amacıyla uyguladığımız eğitim, VIP önlem paketi ve kontrol listesi uygulanması ile VIP oranımız yaklaşık olarak %75 oranında düşmüş bu düşüş müdahale sonrasında da devam etmiştir. VIP önleme paketi uygulaması ile VIP oranlardaki düşüşler yanında ventilatör kullanım oranında ve hastaların ventilatörde kalma süresinde de azalmalar olduğu bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda da müdahale döneminde hasta sayısında artış olmuş ancak hasta günü hemen hemen aynı kalmış, hastaların yatış süresi kısalmış ve ventilatör kullanma oranı azalmıştır. Ancak gerek hasta günü gerekse ventilatör kullanma oranında müdahale dönemi ardından artış ortaya çıkmıştır. VIP'nin mortalite oranlarında artışa sebep olduğu bilinen bir gerçektir. VIP önleme yöntemleri ile daha önce bazı çalışmalarda mortalite oranlarında azalma bildirilmiştir (12). Bizim çalışmamızda VIP oranlarında müdahale dönemi ve sonrasında belirgin düşme olması yanında mortalite hızlarımızda aynı şekilde hem müdahale döneminde hemde müdahale sonrası dönemde düşüş saptanmıştır.

VIP oranlarında düşme gerçekleşmesinin ancak paket uygulamalarına uyum oranının %95'in üzerinde olduğunda mümkün olduğu anlaşılmıştır (8,13). Avrupa'da yapılan bir çalışma kapsamındaki merkezlerden sadece %54'ünün VIP oranlarını takip ettiğini ve bunların sadece %20'sinin bu oranı bildirebildiğini göstermiştir (13). VIP önleme paketine uyum oranları ise %35-95 olarak bildirilmiştir (13). VIP önlem paket uygulamalarına uyum oranının artırılması ve bu durumun muhafaza edilmesi tüm YBÜ'lerin üzerinde çalıştığı bir konudur. Çok yönlü müdahalelerle uyum oranının arttığı bildirilmiştir (10). Yapılan eğitim çalışmalarının pratikte uygulamaya etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle aktif ve müdahaleci yöntemler uyum oranını artırmak için önerilmektedir (14,15). En az bir aktif komponenti olan, zaman içinde tekrarlayan eğitim ve uygulamaları bulunan, konunun uzmanlarının görevlendirildiği müdahalelerin VIP önleme konusunda daha başarılı olduğu tespit edilmiştir (15).

Enfeksiyon kontrol konusunda davranış değiştirmek için çok yönlü müdahalelerin bilgi, inanış, algı değişikliğinin birlikte gerekli olduğu ve sadece bilgi düzeyinde artışın bu değişikliği getirmediği anlaşılmıştır (16). Bilgi ile birlikte davranış değişikliğine yönelik müdahalelerinin gerekli olduğu bildirilmiştir (16). Şu anda bu alanda kullanılan programlar olsa da çoğunun rehberleri hatırlatmak amaçlı olduğu; müdahale eden, yönetime uyarılarda bulunan veri girilebilen, geri bildirim yapabilen programlarla mobil uygulamaların bu konuda faydalı olacağı düşünülmektedir (17). Bizim kullandığımız kontrol listesi kullanımı hatırlatıcı ve müdahale edici işlevi görmüştür. Hem kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonlarını hem de VIP enfeksiyonlarını önlemek amaçlı geliştirilmiş önlem

**Tablo 2. Yoğun bakım ünitemizde dönemler halinde tespit edilmiş olan toplam enfeksiyon ve ventilatör ilişkili pnömoni oranları**

	Ocak-Mart	Nisan-Haziran	Temmuz-Eylül
Toplam enfeksiyon insidansı dansitesi	13,9	5,74	8,14
VIP hızı %	31,02	7,4	3,8
Mortalite oranı %	21,76	19,05	10,56
El hijyeni gözlem uyum oranı %	55,73	59,42	59,74
Yatan hasta sayısı	147	233	136
Yatan hasta günü	510	578	623
Ventilatör günü	161	105	284
Ventilatör kullanım oranı	0,32	0,18	0,46

VIP: Ventilatör ilişkili pnömoni

paketlerini içeren ve personelin bu paketlere uyum oranlarını artırmayı amaçlayan kontrol listesi kullanımı deneyimlerinin başarılı olduğu bu enfeksiyon oranlarında kullanım sırasında belirgin azalmalar görüldüğü bildirilmiştir (18,19). Daha önce hemşireler tarafından kontrol listesi kullanılarak yapılan VIP önleme paketi uygulanması ile başarılı sonuç bildirilmiş; kontrol listesi uygulanmasının VIP önlem paketine uyum oranlarını zaman içinde düzenli olarak artırdığı, VIP oranı %51 azalttığı görülmüştür (20). Ayrıca kontrol listesi kullanımı ile hasta başında kişiler arası bilgi ve uygulama farklarının aktif müdahale nedeniyle azaldığı vurgulanmıştır (20). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak kontrol listesi kullanılan dönemde VIP oranı düşmüş bu düşüş sonraki dönemde de devam etmiştir. VIP oranında gerçekleşen düşüşlerin mortalite oranlarına yansımaları olmuş, müdahale dönemi ve sonrasındaki dönemde mortalite oranlarında düşme görülmüştür. Bizim müdahale sürecimizden önce ve sonra yapmış olduğumuz hemşirelerin VIP önleme konusunda bilgi düzeyini ölçen testlerimizde müdahale sonrasında öncesinden istatistiki olarak anlamlı derece de daha başarılı bulunmuştur. Bu aktif müdahalemizin rutin uygulamamız olan eğitim çalışmalarımızdan daha başarılı olduğunu vurgulamaktadır. Aynı dönemde hemşirelerin el hijyeni uyum oranının artış göstermesinin farkındalık artışına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Her ne kadar sıfır VIP oranının başarılabilir ancak sürdürülemez olduğu bildirilmişse de müdahale dönemleri

ile bu oran oldukça düşük seviyelerde tutulabilir (21). Performans ölçümleri ve kalite düzeltici çalışmalarla azaltılmış olan VIP oranlarının korunmasının mümkün olabileceği düşünülmektedir (8). Bizim çalışmamız enfeksiyon kontrol açısından bir müdahale yöntemi olarak kontrol listesi kullanımının VIP kontrolünde başarılı olabileceğini ifade etmiştir.

---

### **Etik**

*Etik Kurul Onayı: Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.*

---

### **Yazarlık Katkıları**

*Cerrahi ve Medikal Uygulama: Semiha Solak Grassie, Konsept: Semiha Solak Grassie, Bircan Kayaaslan, Sümeyra Çetin Gevrek, Dizayn: Bircan Kayaaslan, Dilber Kumral, Cengizhan Emre, Veri Toplama veya İşleme: Sümeyra Çetin Gevrek, Analiz veya Yorumlama: Semiha Solak Grassie, Literatür Arama: Semiha Solak Grassie, Yazan: Semiha Solak Grassie, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.*

## Kaynaklar

1. Coffin SE, Klompas M, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(Suppl 1):31-40.
2. Boudama L, Wolff M, Lucet JC. Ventilator associated pneumonia and its prevention. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:395-404.
3. Perez-Granda MJ, Barrio JM, Munoz P, Hortal J, Rincon C, Bouza E. Impact of four sequential measures on the prevention of ventilator associated pneumonia in cardiac surgery patients. *Crit Care* 2014;18:53.
4. Zhang Y, Yao Z, Zhan S, Yang Z, Wei D, Zhang J, et al. Disease burden of intensive care unit-acquired pneumonia in China: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2014;29:84-90.
5. Keyt H, Faverio P, Restrepo MI. Prevention of ventilator associated pneumonia in the intensive care unit: A review of the clinically relevant recent advancements. *Ind J Med Res* 2014;139:814-21.
6. O'Grady NP, Murray PR, Ames N. Preventing ventilator-associated pneumonia does the evidence support the practice? *JAMA* 2012;307:2534-9.
7. Sinuff T, Muscedere J, Cook JD, Dodek PM, Anderson W, Keenan SP, et al. Implementation of clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: A multicenter prospective study. *Cri Care Med* 2013;41:15-23.
8. Caserta RA, Marra AR, Durao MS, Silva CV, Santos OF, Neves HS, et al. A program for sustained improvement in preventing ventilator associated pneumonia in an intensive care setting. *BMJ Infect Dis* 2012;12:234.
9. Al-Thaqafy MS, El-Saed AE, Arabi YM, Balkhy HH. Association of compliance of ventilator bundle with incidence of ventilator associated pneumonia and ventilator utilization among critical patients over 4 years. *Ann Thorac Med* 2014;9:221-6.
10. Alp E, Altun D, Cevahir F, Ersoy S, Cakir O, McLaws ML. Evaluation of the effectiveness of an infection control program in adult intensive care units: A report from a middle-income country. *Am J Infect Control* 2014;42:1056-61.
11. Righi E, Aggazzotti G, Ferrari E, Giovanardi C, Busani S, Rinaldi L, et al. Trends in ventilator-associated pneumonia: Impact of a ventilator care bundle in an Italian tertiary care hospital intensive care unit. *Am J Infect Control* 2014;42:1312-6.
12. Wang X, Wang J, Li J, Wang J. Analysis of ventilator-associated pneumonia infection route by genome macrorestriction-pulsed-field gel electrophoresis and its prevention with combined nursing strategies. *Exp Ther Med* 2014;8:1922-6.
13. Lambert ML, Palomar M, Agodi A, Hiesmary M, Lepape A, Ingenbleek A, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia in intensive care units: An international online survey. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013;2:9.
14. Yazdani M, Sabetian G, Ra'ofi S, Roudgari A, Feizi M. A comparative study of teaching clinical guideline for prevention of ventilator-associated pneumonia in two ways: Face to face and workshop training on the knowledge and practice of nurses in the intensive care unit. *J Adv Med Educ Prof* 2015;2:68-71.
15. Flodgren G, Conterno LO, Mayhew A, Omar O, Pereira CR, Sheppard S. Interventions to improve professional adherence to guidelines for prevention of device-related infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD006559.
16. Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, Derennes N, Le Corre B, Lolom I, et al. Changes in knowledge, beliefs, and perceptions throughout a multifaceted behavioral program aimed at preventing ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2010;36:1341-7.
17. Schnall R, Iribarren SJ. Review and analysis of existing mobile phone applications for health care associated infection prevention. *Am J Infect Control* 2015;43:572-6.
18. Kellie SP, Scott MJ, Cavallazzi R, Wiemken TL, Goss L, Parker D, et al. Procedural and educational interventions to reduce ventilator-associated pneumonia rate and central line-associated blood stream infection rate. *J Intensive Care Med* 2014;29:165-74.
19. Lim KP, Kuo SW, Ko WJ, Sheng WH, Chang YY, Hong MC, et al. Efficacy of ventilator-associated pneumonia care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia in the surgical intensive care units of a medical center. *J Microbiol Immunol Infect* 2015;48:316-21.
20. Doshier WB, Loomis EC, Richardson SL, Crowell JA, Waltman RD, Miller LD, et al. The Effect of a nurse-led multidisciplinary team on ventilator-associated pneumonia rates. *Cri Care Res Pract* 2014;2014:682621.
21. Apisarnthanarak A, Warren DK, Fraser VJ. The long-term outcome of a multifaceted intervention to reduce ventilator-associated pneumonia: Can zero really be achieved? *Am J Infect Control* 2011;39:613-4.





Şenay Canikli Adıgüzel,  
Arash Pirat,  
Suna Türkoğlu,  
Nilüfer Bayraktar,  
Özlem Özen,  
Müge Kaya

## Bir Sıçan Akut Respiratuvar Distres Modeli'nde Silimarin'in Antiinflamatuvar ve Antioksidan Etkisi

### A Rat Model of Acute Respiratory Distress Silymarin's Antiinflammatory and Antioxidant Effect

Geliş Tarihi/Received : 11.08.2015

Kabul Tarihi/Accepted : 01.12.2015

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.  
ISSN: 2146-6416

Şenay Canikli Adıgüzel  
Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Samsun, Türkiye

Arash Pirat  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Suna Türkoğlu, Nilüfer Bayraktar  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özlem Özen  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Müge Kaya  
Darıca Farabi Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Şenay Canikli Adıgüzel (✉),  
Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Samsun, Türkiye

E-posta: drsenaycanikli@yahoo.com

Tel.: +90 533 543 54 22

**ÖZ Amaç:** Çalışmamızda çekal ligasyon ve perforasyon yöntemi kullanılarak akut akciğer hasarı gelişimini sağladığımız sıçanlarda Silimarin'in anti-inflamatuvar ve antioksidan özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Toplam 46 sıçanın kullanıldığı çalışmamızda sham (n=14), kontrol (n=16) ve silimarin (n=16) grupları ve her bir grubun erken ve geç alt grupları vardı. Silimarin grubundaki sıçanlara silimarin, kontrol ve sham grubuna ise salin verildi. Kontrol ve silimarin grubundaki sıçanlarda çekal ligasyon ve perforasyon yöntemi ile sepsise bağlı akciğer hasarı gelişimi sağlandı. Erken gruptaki sıçanlar 12. saatte sonlandırılırken geç gruptakiler takibe alındı. Sıçanların serum ve bronkoalveolar lavaj sıvısı (BAL) tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin (IL)-1, IL-6 seviyeleri, akciğer dokusunda malondialdehit (MDA) ve glutatyon sülfidril (GSH) seviyeleri, akciğer dokusunun histopatolojik incelemesi ve yaş/kuru ağırlık oranına bakıldı.

**Bulgular:** Çalışmanın sonucunda 72. saatte silimarin grubunda sağkalım oranı %62,5, kontrol grubunda %12,5 bulundu (p=0,0506). Silimarin grubunda kontrol grubuna göre yaş/kuru ağırlık oranı (p=0,019), serum ve BAL, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 seviyeleri (her biri için p<0,05) ve histopatolojik skorlama anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0,001). Doku MDA seviyesinin kontrol grubundan daha düşük (p=0,011) ve GSH seviyesinin daha yüksek (p=0,001) olduğu tespit edildi.

**Sonuç:** Silimarin sepsise bağlı akut akciğer hasarı gelişimini önlemede yararlı olmuştur. Bu etkinin anti-inflamatuvar ve antioksidan özellikleri sayesinde olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Silimarin, akut akciğer hasarı, antioksidan, anti-inflamatuvar

**SUMMARY Objective:** In this study, it was aimed to evaluate the anti-inflammatory and antioxidative effects of Silymarin in rats in whom artificial acute pulmonary damage was provided with caecal ligation-perforation method.

**Material and Method:** Forty-six rats were randomized to sham (n=14), control (n=16), silymarin (n=16) groups. Each group had early and late subgroups. Silimarin was administered in the silimarin group and saline was administered in control and sham groups. Artificial acute pulmonary damage associated with sepsis was provided with caecal ligation-perforation method in control and silimarin groups. Rats in the early subgroup were terminated at the end of the 12<sup>th</sup> hour and threats in the late group were followed-up. Serum and bronchoalveolar lavage fluid (BAL) tumor necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1beta, and IL-6; lung tissue malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) levels; lung histopathologic examination; and lung wet-to-dry (w/d) weight ratio measurements were used to compare and evaluate the severity of lung injury between the groups.

**Results:** Mortality rates for silymarin and control groups were 62.5% and 12.5%, respectively (log-rank p=0.0506). Compared with the silymarin group, the control group exhibited significantly more severe lung injury, as indicated by higher mean values for serum and BAL TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 (p<0.05 for all measurements), total lung histopathologic injury score (p=0.001), w/d (p=0.019) and lung-tissue MDA (p=0.011) levels. Lung tissue GSH levels were significantly higher in silymarin group than control group (p=0.001).

**Conclusion:** Silymarin reduces the severity of sepsis induced-acute lung injury and may also improve survival in a ceal ligation and perforation rat model. These beneficial effects of this agent are probably due to its inhibitory effects on inflammatory process and oxidative injury.

**Keywords:** Silymarin, acute lung injury, antioxidant, antiinflammatory

## Giriş

Akut akciğer hasarı (AAH) akut respiratuvar distres sendromu (ARDS); akciğer üzerinde direkt ve indirekt hasar oluşturan çok farklı nedenler tarafından tetiklenen, akut olarak başlayan, akciğerlerde inflamasyon, proliferasyon ve fibrozisin de dahil olduğu ciddi yapısal değişiklikler içeren bir sendromdur. Bu sendromda alveolokapiller permeabilite artışına sekonder nonkardiyak pulmoner ödem, oksijene dirençli hipoksemi, kompliyans ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma görülür (1). AAH/ARDS'de inflamatuvar yanıtı oluşturan nötrofiller ve çok sayıdaki mediyatör endotelial ve epiteliyal hasardan sorumludur (2). İnflamasyonun başlamasıyla birlikte nötrofil yapımı artar ve akciğerde birikim başlar. Adezyon molekülleri ve kompleman sistemi de nötrofil aktivasyonu ve birikimini uyarır (2). Hayvan modellerinde akciğere nötrofil akımının önlenmesi akciğer hasarının azalmasını sağlayabilmektedir (2). Hasarı başlatan mekanizma ne olursa olsun sonuçta artmış nötrofil aktivitesi, akciğerde infiltrasyon, ve nötrofillerde degranülasyona sebep olmaktadır. Degranülasyon sonrası artmış serbest oksijen radikalleri ve proteazlar endotel hasarına ve kapiller geçirgenliğin artmasına sebep olmaktadır (3). AAH/ARDS'nin patofizyolojisinde çok yol katedilmiş olmasına rağmen farmakoterapi konusunda halen çok başarılı sonuçlar elde edilememiştir. İyi deneysel modellerin oluşturulamaması nedeniyle klinik etki ve yan etkilerinin iyi değerlendirilemiyor olması, AAH/ARDS ve sepsisdeki inflamatuvar kaskada tek bir ajanın etkili olmaması, hastaların çoğunluğunun çoklu organ yetmezliği sebebiyle kaybedilmesi bu başarısızlığının nedenleridir. Günümüzde AAH/ARDS'nin patofizyolojisi ve genel karakterleri iyi bir şekilde anlaşılmış olmasına rağmen radikal bir tedavisinin olmaması bu konuda tartışmalar ve araştırmalar yapılmasına neden olmaktadır (4). Bu araştırmaların büyük bir kısmında özellikle AAH/ARDS patofizyolojisinde önemli rol oynayan inflamatuvar süreç hedef alınmıştır. Sürfaktan, inhale nitrik oksit, oleik asit, glutamin, beta-glukan ve kortikosteroidler bu amaçla tedavide denenmiş ajanlardan bazılarıdır.

Silybum marianum (milk thistle, silymarin) (Şekil 1) klasik Yunan tedavisinde safra kesesi rahatsızlıklarında ve karaciğeri toksik ajanlardan korumak için kullanılmış bitkisel bir üründür (5). Aslında 4. yüzyıldan itibaren kullanımı bilinmektedir. Silimarin preparatlarının tipik kullanımı eskiden beri karaciğer rahatsızlıkları ve diğer gastrointestinal rahatsızlıklar için olmuştur (6). Pankreas problemlerinde, glisemik dengenin sağlanmasında, akciğer problemlerinin tedavisinde, böbrek rahatsızlıklarında, prostatin adenokarsinomasını da içeren çeşitli rahatsızlıklarında ve dermatolojik problemlerde kullanılmaktadır (6). Silimarin'in antiinflamatuvar etkinliği muhtemelen bu ajanın olumlu etkilerinin önemli

mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. Pek çok çalışma Silimarin'in antiinflamatuvar etkinliğini ortaya koymuştur. Silimarin interferon-gamma, interlökin (IL)-4 ve IL-10'u doza bağımlı olarak inhibe eder (5). Bir sıçan sepsis modelinde Silimarin'in nükleer faktör-kappa B (NF-κB) bağlayan taşıyıcı gen transkripsiyonunu baskıladığı gösterilmiştir (7). Silimarin'in lipopolisakkaritle (LPS) uyarılmış makrofajlarda prostaglandin-E2 ve siklooksijenaz-2'yi de inhibe ederek antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği yine aynı çalışmada gösterilmiştir (7). NF-κB'nin aktivasyonu ve oksidan hasar AAH/ARDS'nin patofizyolojisinde anahtar görev üstlenmektedir. AAH/ARDS'de önemli rol oynayan tümör nekrotizan faktör-α (TNF-α) ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentez ve saliverilmesi NF-κB tarafından düzenlendiği gibi bu sitokinler NF-κB'nin ekspresyonunu artırarak inflamatuvar sürecin artarak devam etmesini sağlarlar (8,9). TNF-α ve IL-1 gibi NF-κB, IL-6, lenfotoksin, gronüosit monosit koloni stimulan faktör ve interferon üretimine de katkıda bulunur (10). Silimarin NF-κB bağlayan taşıyıcı gen transkripsiyonunu baskılayarak inflamatuvar mediyatör saliverilmesini inhibe eder (10). Silimarin'in inflamatuvar süreç ve antioksidan hasar üzerindeki bu olumlu etkilerinin AAH/ARDS tablosunu nasıl etkilediği bilinmemektedir.

## Gereç ve Yöntem

Araştırma Başkent Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Deneyleti Etik Kurulları'nın DA 06/36 numaralı ve 06.10.2006 tarihli onayı alındıktan sonra ve "Başkent



Şekil 1. Silimarin (meryemana diken, silybum marianum)

Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Yönergesi" kurallarına uygun olarak gerçekleştirildi. Deneyde kullanılan sıçanlar Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi, Üretim Ünitesi'nden temin edildi.

Araştırmamızda Silimarin'in akciğer hasarına etkisine bakmak için "Wistar albino" cinsi ağırlıkları 200-400 gr arasında erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar Başkent Üniversitesi Hayvan Araştırma Merkezi'nde 7 günlük standart beslenme ve bakımın ardından deney için 6 saat aç bırakıldı. Cerrahi işlem öncesi anestezi için 50 mg/kg ketamin hidroklorit ve 6 mg/kg ksilazin intraperitoneal yolla verildi. Bu aşamada hayvanlar sham (n=14), kontrol (n=16) ve Silimarin (n=16) olmak üzere 3 gruba rastgele ayrıldı. Daha sonra her grup kendi içinde erken ve geç olmak üzere iki eşit alt gruba ayrıldı.

### Gruplar

Silimarin grubu: Erken alt grupta cerrahi öncesi 3 gün, geç alt grupta ise cerrahiden önce 3 gün ve cerrahiden sonra 2 gün olmak üzere toplam 5 gün süreyle günde bir defa sıçanlara orogastrik tüp takılarak Silimarin (GNC Milk thistle 200 mg kapsül içinde sadece Silybum marianum bulunmaktadır. Yüzde 80 Silimarin içermektedir. Yirmi mg/ml olacak şekilde homojen olarak sulandırıldıktan sonra kullanılmıştır) Toklu ve ark.'nın (11) çalışmasında olduğu gibi 50 mg/kg dozda 2 ml serum fizyolojik içinde verildi. Son Silimarin dozu cerrahiden 2 saat önce verildi.

Kontrol grubu: Erken alt grupta cerrahi öncesi 3 gün, geç alt grupta ise cerrahiden önce 3 gün ve cerrahiden sonra 2 gün olmak üzere toplam 5 gün süreyle günde bir defa sıçanlara orogastrik tüp takılarak 2 ml serum fizyolojik verildi.

Sham grubu: Batın açıldı ve serum fizyolojik verildikten sonra kapatıldı.

### Çekal Ligasyon ve Perforasyon İşlemi

Uygun tıraş ve saha temizliğinden sonra ksifoidin altından orta hatta 2-3 cm uzunluğunda bir vertikal insizyonla karın boşluğuna girildi. Sham grubunda bu aşamada karın geri kapatıldı. Silimarin ve kontrol gruplarında ise çekum bulunduktan sonra ileoçekal valfin altından 2/0 ipekle çekum bağlandı. Çekal perforasyon için çekumun antimezenterik yüzüne 18 gauge (G) iğne ile 2 adet delik açıldı ve barsak içeriğinin bu deliklerden karın boşluğuna akışı gözlemlendi (12,13). Daha sonra karın içine 10 ml/kg serum fizyolojik verildikten sonra karın kapatıldı.

### Erken ve Geç Alt Gruplar

Erken alt gruplar: Cerrahi işlem tamamlandıktan sonra sıçanlar oda havasında spontan solumaya bırakıldı. On iki saat sonra yukarıda anlatılan şekilde anestezi verildikten sonra hayvanların karınları geri açılarak inferior vena kavadan ikinci kan örnekleri alındı ve yüksek doz sodyum tiyopental (200 mg/kg) ile sakrifiye edildiler.

Geç alt gruplar: Cerrahi işlem tamamlandıktan sonra sıçanlar oda havasında spontan solumaya bırakıldı ve standart bakım ve beslenmelerine devam edildi. Üç günlük takip sonunda sıçanlar yüksek doz sodyum tiyopental (200 mg/kg) ile sakrifiye edildi.

### Sağkalımın Değerlendirilmesi

Geç gruplardaki sıçanlar cerrahi prosedür sonrası takip edildi ve mortalite saatleri kaydedildi. Üç günlük izlem süresince ölmeyen hayvanlar sağ kalan hayvanlar olarak değerlendirildi.

Yaş-kuru ağırlık: Yaş-kuru ağırlık oranı akciğer dokusundaki ödemin ve dolayısıyla inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edildi. Hassas tartıda sağ üst lobun yaş ve etüvde 80 °C'de 8 saat bekletildikten sonra kuru ağırlığı tartıldı (14). Analizlerde yaş ağırlığının kuru ağırlığa oranı kullanıldı.

### Kan ve Bronkoalveoler Lavaj Sitokin İncelenmesi

Kan ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sitokin incelemeleri erken alt gruplarda yapıldı. İnflamatuvar yanıtın değerlendirilmesi için kan ve BAL İL-1 $\beta$ , İL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ölçüldü. Kan örnekleri kuyruk veninden (0,3-0,5 ml kan ek replasman yapılmadan) hemen anestezi sonrası (başlangıç değerler) ve 12. saatin sonunda anestezi altında laparotomi yapılarak vena kava inferiorından (0,5 ml kan replasman yapılmadan) alındı ve sonrasında sıçanlar sakrifiye edildi) alındı. Örnekler, 3000 devir/sn'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Sakrifikasyondan sonra akciğer doku örnekleri alındı. Sol akciğerin tamamı BAL sıvısı elde etmek için kullanıldı. Sol ana bronşa 16 G'lik kanül ile girilip 2/0 ipekle bağlanarak tespit edildi. Dört ml serum fizyolojik verilip aspire edilerek lavaj örneği alındı (14). Örnekler, etilendiamin tetraasetikası ile antikoagüle edildikten sonra Abbot Cell-Dyn® 3700 System (Abbot Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) kullanılarak ölçüm yapıldı. Sıçan serumlarında İL-1 $\beta$ , İL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri enzime bağlı bağışıklık deneyi kitler (Bio Source International, Nivelles, Belgium) kullanılarak değerlendirildi. İL-1 $\beta$  için <3 pg/ml, TNF- $\alpha$  için <4 pg/ml, İL-6 için <8 pg/ml değerler normal sınırlar olarak kabul edildi.

### Oksidan Hasar Değerlendirilmesi ve Malondialdehit

Sağ akciğerin alt lobu doku malondialdehit (MDA) ve indirgenmiş glutatyon sülfidril (GSH) ölçümü için diseke edildikten sonra serum fizyolojik ile iyice yıkanıp kurulandı. Uygun büyüklükteki parçalara ayrılarak epandorf tüplerine alındı. Örnekler -86 °C dondurucuda saklanarak muhafaza edildi. Tüm biyokimyasal analizler çift çalışma şeklinde gerçekleştirildi. MDA ve GSH analizleri, doku örneklerinin soğukta 0,15 molar potasyumklorür içinde (%10 w/v) cam homojenizatör kullanılarak elde edilen doku homojenatlarında gerçekleştirildi.

Lipid peroksidasyon belirtici olarak doku MDA derişimi Beauge ve Aust (15) tarafından tanımlanan yöntemle göre saptandı. Yöntem MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile yaptığı kompleksin kolorimetri ile ölçümü esasına dayanmaktadır. Analizde bir hacim doku hemojenat örneğine iki hacim ayıraç çözeltisi (0,25 normal hidrojenklorür içinde %14 trikloroasetikasit ve %0,375 TBA) ilave edilerek kaynar su banyosunda 15 dakika inkübe edildi. Soğutma işlemi sonrasında 1000 g'de 10 dakika satrifüj edilerek elde edilen süpernatanın absorpsansı 535 nanometrede (nm) örnek köre karşı ölçüldü (Shimadzu uv-1600). MDA derişimleri molar ekstinksiyon katsayısı ( $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) kullanılarak hesaplandı ve nanomol/gram (nmol/g) doku olarak ifade edildi.

Doku hemojenatlarında GSH düzeyleri Ellman (16) tarafından tanımlanan yöntemle göre gerçekleştirildi. Hemojenat örnekleri metafosforik asit ile deproteinize edildikten sonra elde edilen süpernatanın Ellman ayırıcı ile oluşturduğu renkli kompleksin absorpsansları örnek köre karşı 412 nm'de saptandı. GSH derişimleri GSH kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar nmol GSH/mg olarak ifade edildi.

Doku hemojenatlarında protein analizi Lowry ve ark.'nın (17) yöntemine göre gerçekleştirildi. Bu yöntem proteinlerdeki peptit bağlarının alkali ortamda bakır ( $\text{Cu}^{++}$ ) oluşturmak üzere  $\text{Cu}^{++}$  ile tepkimeye girmesi esasına dayanır. Oluşan kuproz iyonlar folin ayırıcı ile tepkimeye girerek fosfomolibdotungstati  $\text{Cu}$  katalizli aromatik amino asit oksidasyonu yolu ile heteromolibden mavisine indirgenmektedir. Tepkime sonrası oluşan renkli kompleksin absorpsansı 550 nm'de örnek köre karşı spektrofotometrik olarak ölçüldü. Protein derişimleri standart kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar mg/ml olarak ifade edildi.

#### Histomorfolojik ve Histokimyasal Değerlendirme

Sağ akciğerin orta lobu diseke edildikten sonra formole alınarak 24 saat içinde laboratuvara ulaştırıldı. 0,5  $\mu\text{m}$  kalınlığında parafine gömülü parçalar deparafinize edildi. Çalışmaya kör bir patalog tarafından ödem, hemoraji, bronş epitelyum hasarı, hiyalen membran oluşumu ve nötrofil infiltrasyonu Hematoksilen-Eozin ile boyanmış örneklerde, semikantitatif olarak değerlendirildi ve derecelendirildi:

- 0 Yok veya ihmal edilebilir
- 1 Seyrek veya fokal
- 2 Orta şiddette
- 3 Yaygın ve belirgin
- 4 Yaygın ve şiddetli

#### İstatistiksel Değerlendirme

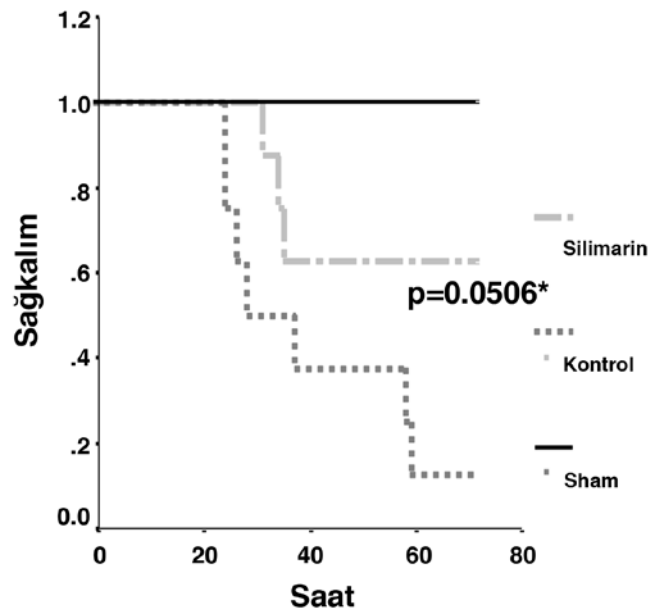
İstatistiksel analizler Windows için yazılmış SPSS 15,0 programıyla yapıldı. Grupların mortalite hızları Kaplan-Meier sağkalım eğrileri ve log-rank testi ile değerlendirildi. Gruplar

arasında ortalamaların karşılaştırılmasında dağılımı homojen olan veriler için tek yönlü varyans analizi (tek yönlü ANNOVA) ve dağılımı homojen olmayan veriler için ise Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Tek yönlü ANNOVA ile anlamlı fark saptanan parametreler için 2 grubun karşılaştırılmasında Bonferroni düzeltmesi ile t-test uygulanırken Kruskal-Wallis testi ile anlamlı fark saptanan parametrelerde de Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında oranların karşılaştırması için ki-kare testi kullanıldı. Farkın anlamlılık seviyesi için  $p < 0,05$  kabul edildi.

#### Bulgular

Çalışmada kullanılan sıçanların ağırlıklarının dağılımında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi ( $p=0,639$ ) (Tablo 1). Yaptığımız çalışmada 72. saatte sağkalım oranları; sham grubunda %100, Silimarin grubunda %62,50, kontrol grubunda %12,50'dir (Şekil 2).

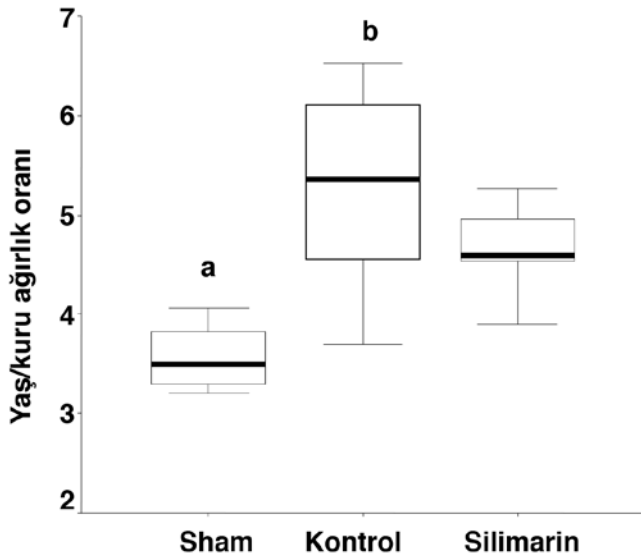
Akciğer doku örneklerinin yaş ağırlık ortalamaları sham, kontrol ve Silimarin gruplarında sırasıyla  $0,324 \pm 0,124$ ,  $0,517 \pm 0,197$ ,  $0,395 \pm 0,239$  gr; kuru ağırlık ortalamaları sırasıyla  $0,069 \pm 0,028$ ,  $0,103 \pm 0,033$ ,  $0,083 \pm 0,045$  gr olarak tespit edildi ( $p > 0,05$ ). Sham grubunun yaş/kuru ağırlık oranı kontrol ve Silimarin gruplarına göre anlamlı olarak düşüktü. Silimarin grubunun yaş/kuru ağırlık oranı da kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (Şekil 3). Grupların serum sitokin ölçümlerine bakıldığında tüm gruplarda başlangıç (0. saat) serum  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-6}$  ve  $\text{IL-1}\beta$  değerleri benzer idi ( $p > 0,05$ ). On



Şekil 2. Gruplar için Kaplan Meier sağkalım eğrileri  
\*Silimarin ile kontrol grupları için log-rank ile

ikinci saatte ise kontrol ve Silimarin gruplarında serum TNF- $\alpha$ , İL-6 ve İL-1 $\beta$  değerlerinde sham grubuna göre anlamlı yükselme saptandı (tüm karşılaştırmalar için  $p<0,001$ ). Bu yükselme Silimarin grubuna göre kontrol grubunda anlamlı olarak daha belirgindi, serum sitokin seviyeleri Silimarin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (tüm karşılaştırmalar için  $p<0,05$ ) (Tablo 2). Çalışmamızda BAL başlangıç değerleri (0. saat) arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). On ikinci saat TNF- $\alpha$ , İL-6, İL-1 $\beta$  ölçümleri Silimarin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (bütün değerler için  $p<0,05$ ) (Şekil 4, 5, 6). Gruplar histopatolojik olarak değerlendirildiğinde sham grubunda önemli bir akciğer hasarı saptanmadı. Diğer iki grupta ise sham grubuna göre ödem, hemoraji, bronş epitel hasarı, nötrofil infiltrasyonu ve toplam patoloji skoru ile değerlendirilen histopatolojik hasar anlamlı olarak belirgindi (tüm karşılaştırmalar için  $p<0,001$ ). Sadece hiyalen membran oluşumu her üç grupta da ihmal edilebilir düzeyde idi. Ödem, nötrofil infiltrasyonu ve patoloji skoru açısından kontrol grubunda Silimarin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 3). Sham grubu akciğer dokusunda; hafif şiddette bronşiyol epitel hasarı, interstisyel ödem ve hemoraji

	Sham (n=14)	Kontrol (n=16)	Silimarin (n=16)
Ağırlık (gr)	342,60 $\pm$ 27,80 (300-386)	352,00 $\pm$ 29,00 (310-400)	350,40 $\pm$ 29,10 (302-403)



**Şekil 3.** Grupların yaş/kuru ağırlık oranları  
<sup>a</sup> $p<0,001$  Silimarin ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında  
<sup>b</sup> $p=0,019$  Silimarin ile karşılaştırıldığında

(H&E, x200 büyük büyütme) (Şekil 7), Silimarin grubu akciğer dokusunda; orta şiddette bronşiyol epitel hasarı, interstisyel ödem ve hemoraji (H&E, x200 büyük büyütme) görülmekte (Şekil 8). Kontrol grubu akciğer dokusunda ise; şiddetli

	Sham (n=6)	Kontrol (n=8)	Silimarin (n=8)
<b>Tümör nekroz faktör alfa (pg/ml)</b>			
0. saat	40,07 $\pm$ 23,08 (20,00-82,40)	43,69 $\pm$ 30,15 (18,00-80,80)	38,35 $\pm$ 20,64 (20,00-76,00)
12. saat	71,43 $\pm$ 59,99 <sup>a</sup> (16,00-180,00)	2291,00 $\pm$ 732,30 <sup>b</sup> (1241,00-3654,00)	1439,50 $\pm$ 440,59 (576,00-2000,00)
<b>İnterlökin-6 (pg/ml)</b>			
0. saat	68,05 $\pm$ 53,28 (4,80-131,00)	48,03 $\pm$ 31,35 (1,00-86,40)	51,56 $\pm$ 35,13 (1,50-131,00)
12. saat	79,96 $\pm$ 69,10 <sup>a</sup> (1,00-205,00)	1386,00 $\pm$ 649,03 <sup>b</sup> (440,00-205,00)	601,50 $\pm$ 69,10 (295,00-982,00)
<b>İnterlökin-1 beta (pg/ml)</b>			
0. saat	42,32 $\pm$ 15,52 (23,90-65,50)	37,26 $\pm$ 16,49 (23,90-65,50)	35,00 $\pm$ 13,22 (18,00-55,60)
12. saat	53,04 $\pm$ 26,00 <sup>a</sup> (29,00-89,00)	445,50 $\pm$ 111,58 <sup>c</sup> (353,00-680,00)	297,00 $\pm$ 68,74 (170,00-380,00)

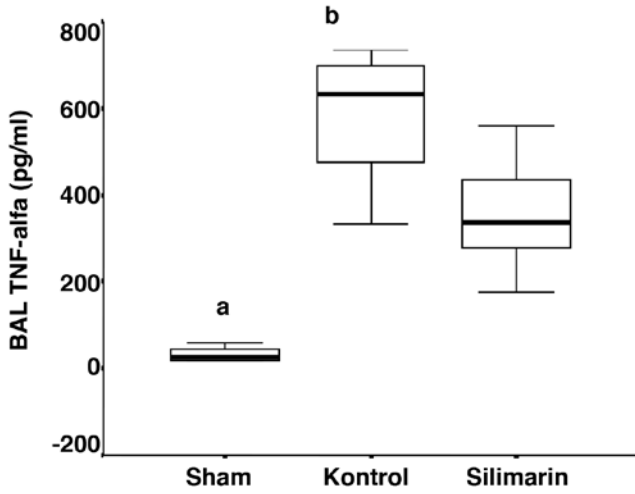
<sup>a</sup> $p<0,001$  kontrol ve silimarin ile karşılaştırıldığında, <sup>b</sup> $p=0,010$  silimarin ile karşılaştırıldığında, <sup>c</sup> $p=0,002$  silimarin ile karşılaştırıldığında

	Sham (n=14)	Kontrol (n=16)	Silimarin (n=16)
Ödem	0,21 $\pm$ 0,42 <sup>a</sup> (0-1)	2,93 $\pm$ 0,85 <sup>a</sup> (2-4)	1,81 $\pm$ 0,66 (1-3)
Hemoraji	0,21 $\pm$ 0,42 <sup>a</sup> (0-1)	2,81 $\pm$ 0,91 (2-4)	2,31 $\pm$ 0,70 (1-4)
Bronş Epitel Hasarı	0,64 $\pm$ 0,50 <sup>a</sup> (0-1)	2,68 $\pm$ 1,01 (1-4)	2,18 $\pm$ 0,66 (1-4)
Hiyalen Membran Hasarı	-	0,06 $\pm$ 0,25 (0-1)	-
Nötrofil İnfiltrasyonu	0,71 $\pm$ 0,47 <sup>a</sup> (0-1)	2,75 $\pm$ 0,77 <sup>b</sup> (2-4)	1,87 $\pm$ 0,50 (1-3)
Patoloji Skoru	1,78 $\pm$ 0,97 <sup>a</sup> (0-3)	11,25 $\pm$ 2,70 <sup>a</sup> (8-16)	8,18 $\pm$ 0,91 (7-10)

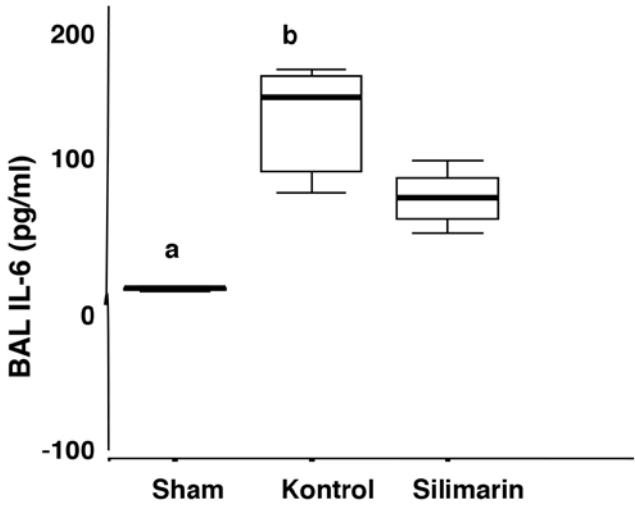
<sup>a</sup> $p<0,001$  Silimarin ile karşılaştırıldığında, <sup>b</sup> $p=0,003$  silimarin ile karşılaştırıldığında

bronşiyol epitel hasarı, interstisyel ödem ve hemoraji (H&E, x200 büyük büyütme) görülmektedir (Şekil 9).

Akciğer dokusu GSH değerleri kontrol ve Silimarin gruplarına göre sham grubunda daha yüksek idi (her iki karşılaştırma için  $p \leq 0,001$ ). Kontrol grubuna göre Silimarin grubunun ortalama akciğer dokusu GSH değeri kontrol grubuna göre daha yüksek ölçüldü ( $p=0,021$ ). Akciğer dokusu MDA ölçümlerinde sham grubu ile karşılaştırıldığında diğer iki grupta daha yüksek ortalama değerler bulundu (her iki

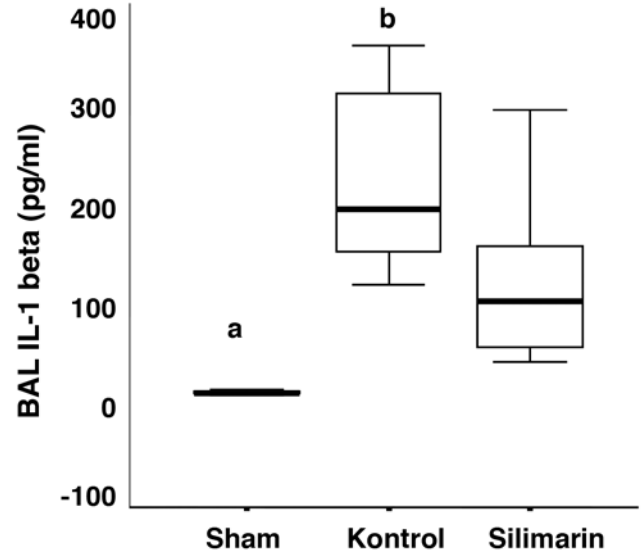


**Şekil 4.** Bronkoalveoler lavajda tümör nekrotizan faktör- $\alpha$  değerleri  
BAL: Bronkoalveolar lavaj, IL: İnterlökin  
<sup>a</sup> $p < 0,001$  Silimarin ve kontrol grupları ile karşılaştırma yapıldığında  
<sup>b</sup> $p = 0,010$  kontrol ve Silimarin grupları arasında karşılaştırma yapıldığında

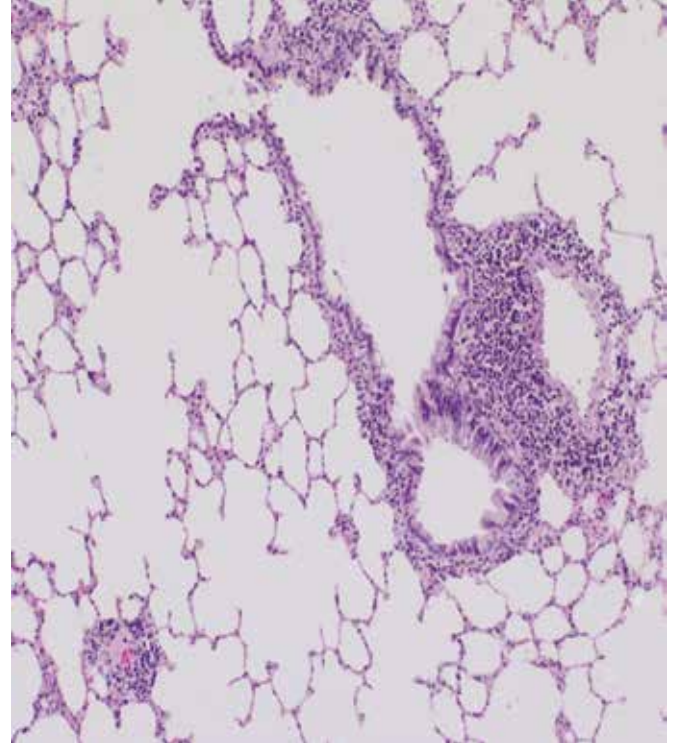


**Şekil 5.** Bronkoalveoler lavajda interlökin-6 değerleri  
BAL: Bronkoalveolar lavaj, IL: İnterlökin  
<sup>a</sup> $p < 0,001$  sham ve kontrol grupları ile karşılaştırma yapıldığında  
<sup>b</sup> $p = 0,005$  kontrol ve Silimarin grupları arasında karşılaştırma yapıldığında

karşılaştırma için  $p \leq 0,011$ ). Silimarin ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ise akciğer dokusu ortalama MDA değeri Silimarin grubunda daha düşüktü ( $p=0,014$ ) (Şekil 10,11).



**Şekil 6.** Bronko alveoler lavajda interlökin-1beta değerleri  
BAL: Bronkoalveolar lavaj, IL: İnterlökin  
<sup>a</sup> $p < 0,001$  sham ve kontrol grupları ile karşılaştırma yapıldığında  
<sup>b</sup> $p = 0,028$  kontrol ve Silimarin grupları arasında karşılaştırma yapıldığında

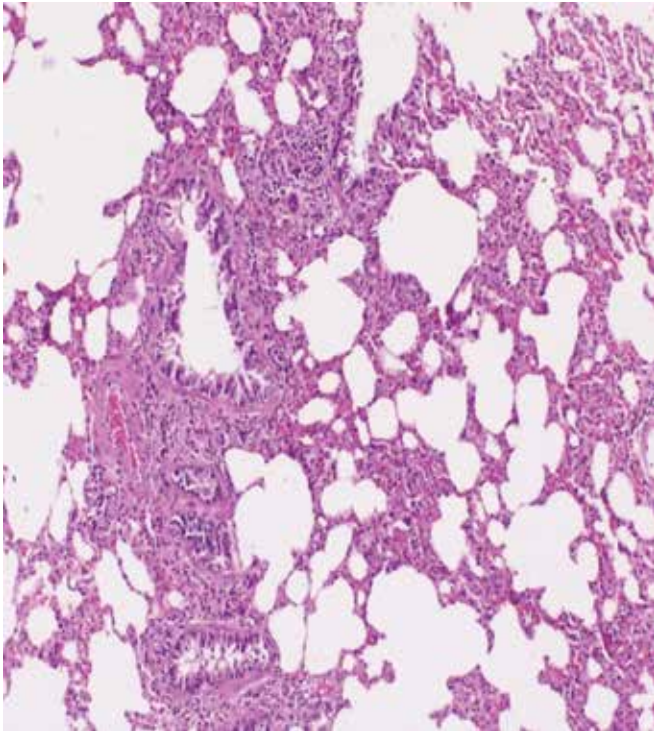


**Şekil 7.** Hafif hasarlı akciğer dokusu

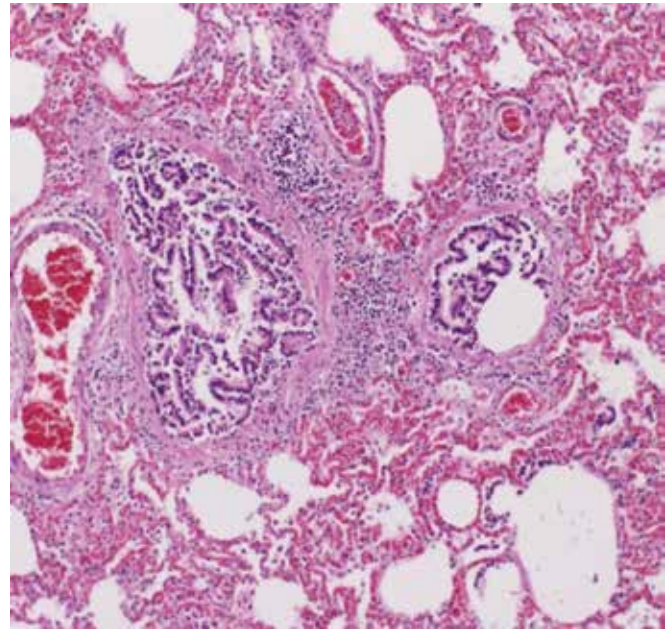
## Tartışma

Sepsise bağlı AAH/ARDS oluşturulan bu sıçan çekal ligasyon-perforasyon modelinde Silimarin'in AAH'yi azaltabileceği gösterildi. Silimarin ile sepsise bağlı akciğer hasarının azalması ile beraber hayvanların mortalitesinde de azalma saptandı ( $p=0,0506$ ). Silimarin alan hayvanlarda yaş/kuru akciğer ağırlık oranı, serum ve BAL TNF-alfa, İL-1 beta ve İL-6 ile belirlenen sistemik ve akciğerlerdeki inflamatuvar yanıt kontrol grubuna göre daha düşüktü (tüm karşılaştırmalar için  $p<0,05$ ). Yine histopatolojik incelemede de Silimarin grubunda ödem, hemoraji, bronş epitel hasarı, ve nötrofil infiltrasyonuna anlamlı olarak daha az rastlandı. Silimarin grubunda GSH'nin daha yüksek, MDA'nın ise daha düşük oluşu bu ilacın bu modeldeki olumlu etkilerinin muhtemel mekanizması hakkında fikir vermiştir. Sağkalım analizi, mortalite hızının yüksek olduğu durumlarda ilaç etkinliğinin araştırılmasında önemli bir belirleyicidir. Bu çalışmada 72 saatlik izlemin sonunda Silimarin grubunda sağkalım %62,5, kontrol grubunda ise %12,5 olarak bulundu. Her ne kadar bu oranlar istatistiksel anlamlılık açısından sınırdaki bulunsada ( $p=0,0506$ ) sağkalım analizi yapılan gruplarda sadece 8'er hayvan olması bu verileri dikkat çekici kılmaktadır (Şekil 1). Silimarin'in sepsis durumunda mortalite üzerindeki bu olumlu etkisi başka bir çalışmada da gösterilmiştir. Kang ve ark. (7) bir LPS fare sepsis modelinde

Silimarin'in etkinliğini inceledikleri çalışmada, otuzuncu saatte yaşam analizi Silimarin ile tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p<0,05$ ) (7). Mevcut çalışma ile Kang ve ark.'nın (7) çalışması sepsis durumunda Silimarin'in mortalite üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada akciğerde sepsise bağlı oluşan hasar ve inflamasyonun göstergelerinden olan akciğer yaş/kuru ağırlık oranı kullanıldı. Yaş/kuru ağırlık oranları inflamasyon sonucunda akciğerlerde oluşan doku ödemi gösteren en önemli bulgulardandır. Birçok çalışma bu parametreyi akciğer inflamasyonunun derecesini belirlemek için kullanmıştır (13,14). Bu çalışmada Silimarin grubunda yaş/kuru ağırlık oranının daha düşük bulunması Silimarin'in sepsise bağlı akciğer hasarı tablosunu hafiflettiğini göstermektedir. AAH oluşmasında proinflamatuvar sitokinler anahtar rol üstlenirler (18). Bu nedenle de birçok deneysel ve klinik farmakolojik girişim bu sitokinlerin baskılanmasına odaklanmıştır. Bu çalışmada Silimarin kullanımı ile hem serum TNF-alfa, İL-1 beta ve İL-6 seviyeleri ile değerlendirilen sistemik inflamatuvar yanıt hem de yine aynı sitokinlerin BAL konsantrasyonunun ölçümü ile incelenen akciğer inflamasyonu anlamlı derecede baskılanabildi (bütün değerler için  $p<0,05$ ). Silimarin bu etkilerini muhtemelen proinflamatuvar sitokinlerin salıverilmesinde önemli rol oynayan NF- $\kappa$ B'yi baskılayarak göstermektedir. Silimarin'in antiinflamatuvar ve antikarsinojenik etkisinin moleküler temeli henüz tam anlaşılamamıştır (5,10). Silimarin forbol ester, LPS



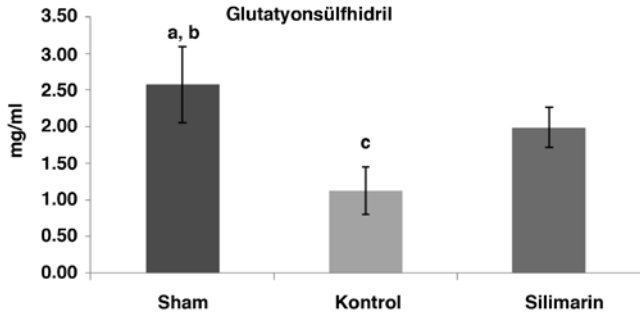
Şekil 8. Orta derecede hasarlı akciğer dokusu



Şekil 9. Şiddetli hasarlı akciğer dokusu

ve okadoik asit, c-seramid ile olan NF- $\kappa$ B aktivasyonunu inhibe eder. Silimarin TNF- $\alpha$ 'nın indüklediği mitogen-activated proteinkinaz ve c-Jun N terminal kinazı aktive ve TNF- $\alpha$ 'nın indüklediği sitotoksitesiteyi ve çapraz reaksiyonu inhibe eder (10). NF- $\kappa$ B ve kinazların inhibisyonu Silimarin'in antiinflamatuar etkisinin bir parçasıdır. Lipopolisakkaritle stimüle edilen makrofajlarda Silimarin PGE2 üretimini inhibe eder (19). Burada NF- $\kappa$ B rol oynar. Silimarin'in İL-1 ve PGE2 üretimini inhibe edici etkisi NF- $\kappa$ B/Rel DNA bağlanmasını inhibe ederek olmaktadır (7). Silimarin'in doza bağımlı olarak LPS ile indüklenmiş sepsisi inhibe edici etkisi farelerin peritoneal makrofajlarında İL-1 beta ve PGE2 üretimini inhibe ederek sağladığı gösterilmiştir (20). Çalışmamızda inflamatuvar etkinin şiddetini belirlemek için inflamatuvar mediyatörlerden serumda İL-1 $\beta$ , İL-6 ve TNF- $\alpha$  ile BAL'da İL-1 $\beta$ , İL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri değerlendirildi. LPS ile indüklenen farelerde serum ve BAL örneklemelerinde kontrol grubu ve Silimarin grubu değerleri karşılaştırıldığında bütün inflamatuvar mediyatörler için Silimarin grubunda

anlamli olarak değerler daha dūşüktü. İnflamatuvar etki daha az belirgindi ve hastalığın şiddeti Silimarin grubunda anlamli olarak daha azdı. Mediyatör ve sitokinlerin sepsis ve AAH patofizyolojisindeki öneminin anlaşılmasıyla araştırmalar serbest radikaller ve antioksidanlar üzerine yoğunlaştırılmıştır. AAH hem reaktif oksijen ürünlerinde artış, hem de radikal temizleyici sistemde azalma vardır. Oksidan hasar kritik hastalarda sağkalımı azaltan faktörlerdendir (21). Reaktif oksijen radikalleri antioksidan savunma sistemi ile temizlenir, antioksidanlar akciğerde nötrofil sekestrasyonunu önler (21,22). Günümüzde sepsis ve buna bağlı AAH'de tedavinin temelini antimikrobik ve destekleyici tedavi oluşturmaktadır. Oksidan ajanların rolünün anlaşılmasıyla tedavi antioksidan yöne kaymaktadır. Yapılan çalışmalarda sepsiste ortaya çıkan serbest radikallerin etkilerini nötralize etmek için antioksidan ajanlar kullanılmaktadır. Çalışmamızda AAH/ARDS'de oksidan hasarı akciğer dokusunda MDA ve GSH ölçümleri yaparak değerlendirdik. Silimarin grubunda oksidan hasarın daha az olduğunu gördük. MDA değerleri anlamli olarak kontrol grubundan daha düşük ( $p=0,011$ ), GSH değerleri ise daha yüksekti ( $p=0,001$ ). Silimarin serbest radikalleri temizler, lipit peroksidasyonunu önler ve membran stabilizatördür; bu sayede antioksidan özelliğidir (11). Sisplatin, amiadaron, dietilnitrosamin gibi oksidan hasara yol açan maddeleri kullanarak hepatotoksitesite gelişmiş ratlarda antioksidan özelliği ile koruyuculuğu gösterilmiştir (23,24). Toklu ve ark.'nın (11) çalışmasında sepsis kaynaklı AAH ve beyin hasarında Silimarin'in antioksidan özelliği değerlendirilmiştir. Sonuçta serum ve BAL sitokin seviyeleri anlamli olarak Silimarin ve N-asetilsistein grubunda kontrol grubundan düşük bulunmuş. Sağkalım 1 haftanın sonunda Silimarin grubunda daha yüksek, doku MDA seviyesi daha düşük ve GSH seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Akcięer dokusunun histopatolojik incelemesinde Silimarin ve N-asetilsistein grubunda anlamli olarak hasar daha az tespit edilmiş. Sonuçta bu çalışmada Silimarin'in sepsis kaynaklı organ hasarının önlenmesinde oksidan-antioksidan dengeyi ayarlayarak etkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (11). Biz de çalışmamızın verilerine dayanarak Silimarin'in sepsis kaynaklı organ hasarında antiinflamatuar, antioksidan özellikleri ile etkili olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda akciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde ödem, hemoraji, histopatolojik skorlama, yağ/kuru ağırlık oranı Silimarin grubunda anlamli olarak daha düşükü (bütün değerler için  $p<0,05$ ). Bu da akciğerde inflamatuvar hasarın daha az olduğunu gösteren önemli bulgulardandır. Silimarin sitokin salınımını bloke eder, nötrofil infiltrasyonunu inhibe eder, dokularda miyeloperoksidaz aktivitesini azaltır. Silimarin'in koruyucu etkisiyle inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve sitokin salınımı inhibe olur. Sepsis sistemik inflamatuvar

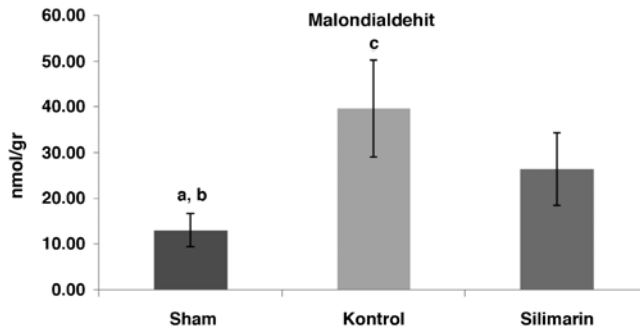


**Şekil 10.** Grupların glutatyonsülfhidril ölçümleri

<sup>a</sup> $p<0,001$  kontrol ile karşılaştırıldığında

<sup>b</sup> $p=0,001$  silimarin ile karşılaştırıldığında

<sup>c</sup> $p=0,021$  silimarin ile karşılaştırıldığında



**Şekil 11.** Grupların malondialdehit ölçümleri

<sup>a</sup> $p<0,001$  kontrol ile karşılaştırıldığında

<sup>b</sup> $p=0,014$  silimarin ile karşılaştırıldığında

<sup>c</sup> $p=0,011$  silimarin ile karşılaştırıldığında



ve koagülatif yanıtta bozuklukla seyreder. Koagülasyon ve fibrinolizis mekanizmalarındaki bozulma sepsisin majör patogenetik özelliklerindedir. Tromboplastik aktivitede artma, akciğer dokusunda tromboplastin seviyesinde azalma histolojik olarak vasküler konjesyonla sonuçlanır. Silimarin antioksidan etkisiyle lipit peroksidasyonunu önler, membran bütünlüğünü korur ve tromboplastik aktiviteyi normalize eder (11). Bu sayede hasarlı dokuda konjesyonu azaltır, ödem gelişimini yavaşlatır. Bu özellikleri ile Silimarin'in akciğer hasarını önlemede etkili olduğunu düşünmekteyiz.

### **Sonuç**

Çalışmamızda Silimarin'in sepsise bağlı AAH'de inflamatuvar mekanizmaları inhibe ederek mortaliteyi azalttığı ve sağkalımı yükselttiği görülmektedir.

Silimarin sitotoksiteyi inhibe eder ve serbest radikalleri temizleyerek antioksidan özelliği ile akciğerde oksidan hasarı önlemektedir. Çalışmamızda sadece silimarin verilmiş bir grubunun olmaması kısıtlılık sayılabilir. Bizim çalışmamız Silimarin'in AAH'de antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinin gösterilmeye çalışıldığı ilk çalışmalardandır.

### **Etik**

*Etik kurul onayı: Araştırma Başkent Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Deneyleri Etik Kurulları'nın DA 06/36 numaralı ve 06.10.2006 tarihli onayı alındıktan sonra ve 'Başkent Üniversitesi Hayvan Hakları Etik Kurulu Yönergesi' kurallarına uygun olarak gerçekleştirildi, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.*

### **Yazarlık Katkıları**

*Cerrahi ve Medikal uygulama: Şenay Canikli Adıgüzel, Konsept: Şenay Canikli Adıgüzel, Arash Pirat, Dizayn: Şenay Canikli Adıgüzel, Arash Pirat, Veri Toplama veya İşleme: Şenay Canikli Adıgüzel, Suna Türkoğlu, Nilüfer Bayraktar, Özlem Özen, Müge Kaya, Analiz veya Yorumlama: Şenay Canikli Adıgüzel, Arash Pirat, Literatür Tarama: Şenay Canikli Adıgüzel, Yazan: Şenay Canikli Adıgüzel, Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek sağlanmamıştır.*

## Kaynaklar

- Ünal N. Akut akciğer hasarı/akut respiratuvar distres sendromunda (ALI/ARDS) patogenezi/patofizyoloji ve mekanik ventilasyon ile ilişkili akciğer hasarı (VALI). *Yoğun Bakım Der Derg* 2002;1:6-21.
- Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care 6: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax* 2002;57:540-6.
- Raijmakers PG, Groeneveld AB, Rauwerda JA, Teule GJ, Hack CE. Acute lung injury after aortic surgery: The relation between lung and leg microvascular permeability to 111 indium-labelled transferrin and circulating mediators. *Thorax* 1997;52:866-71.
- Özyurt Y, Erkal H, Arkan Z, Demirhan R. Akut respiratuvar distres sendromu. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2002;10:126-30.
- Rainone F Milk thistle. *Am Fam Physician* 2005;72:1285-8.
- Morazzoni P, Bombardelli E. Silybum marianum (*Carduus marianus*). *Fitoterapia* 1995;64:3-42.
- Kang JS, Jeon YJ, Park SK, Yang KH, Kim HM. Protection against lipopolysaccharide-induced sepsis and inhibition of interleukin-1beta and prostaglandin E2 synthesis by silymarin. *Biochem Pharmacol* 2004;67:175-81.
- Meduri GU, Muthiah MP, Carratu P, Eltorky M, Chrousos GP. Nuclear factor-kappaB- and glucocorticoid receptor alpha-mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome. Evidence for inflammation-induced target tissue resistance to glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 2005;12:321-38.
- Martin TR. Cytokines and lung injury; searching for useful biomarkers. *Crit Care Med* 2005;33:230-2.
- Kren V, Walterova D. Silybin and silymarin new effect and applications. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005;149:29-41.
- Toklu HZ, Tunalı Akbay T, Velioglu-Ogunc A, Ercan F, Gedik N, Keyer-Uysal M, et al. Silymarin, the antioxidant component of silybum marianum, prevents sepsis induced acute lung and brain injury. *J Surg Res* 2008;145:214-22.
- Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock-a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 1980;29:189-201.
- Babayigit H, Kucuk C, Sozuer E, Yazici C, Kose K, Akgun H. Protective effect of beta-glucan on lung injury after cecal ligation and puncture in rats. *Intensive Care Med* 2005;31:865-70.
- Pirat A, Zeyneloglu P, Aldemir D, Yücel M, Ozen O, Candan S, et al. Pretreatment with simvastatin reduces lung injury related to intestinal ischemia-reperfusion in rats. *Anesth Analg* 2006;102:225-32.
- Beauge JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1978;52:302-10.
- Ellman GL. Tissue sulphhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959;82:70-7.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-75.
- Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, Steinberg KP, Milberg JA, Maunder RJ, et al. Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:602-11.
- Santangelo S, Shoup M, Gamelli RL, Shankar R. Prostaglandin E2 receptor antagonist (SC-19220) treatment restores the balance to bone marrow myelopoiesis after burn sepsis. *J Trauma* 2000;48:826-30.
- Kang JS, Jeon YJ, Kim HM, Han SH, Yang KH. Inhibition of inducible nitric-oxide synthase expression by silymarin in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *Pharmacology* 2002;302:138-44.
- Kiss J, Käpä P, Savunen T. Antioxidant combined with NO donor enhance systemic inflammation in acute lung injury in rats. *Scand Cardiovasc J* 2007;41:186-91.
- Yang C, Moriuchi H, Takase J, Ishitsuka Y, Irikura M, Irie T. Oxidative stress in early stage of acute lung injury induced with oleic acid in guinea pigs. *Biol Pharm Bull* 2003;26:424-8.
- Pradeep K, Mohan CV, Gobianand K, Karthikeyan S. Silymarin modulates the oxidant-antioxidant imbalance during diethylnitrosamine induced oxidative stress in rats. *Eur J Pharmacol* 2007;560:110-6.
- Agoston M, Orsi F, Fehér E, Hagymási K, Orosz Z, Blázovics A, et al. Silymarin and vitamin E reduce amiodarone-induced lysosomal phospholipidosis in rats. *Toxicology* 2003;190:231-41.



Hakan Tağrikulu,  
Dilek Memiş,  
Mehmet Turan İnal,  
Nesrin Turan

## Yoğun Bakım Hastalarında Ventilator İlişkili Pnömoni İnsidansının Araştırılması

### Investigation of Ventilator Associated Pneumoniae in Intensive Care Patients

Geliş Tarihi/Received : 09.11.2015  
Kabul Tarihi/Accepted : 15.02.2016

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.  
ISSN: 2146-6416

Hakan Tağrikulu  
Babaeski Devlet Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği,  
Edirne, Türkiye

Dilek Memiş, Mehmet Turan İnal,  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım  
Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Nesrin Turan  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik  
Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Mehmet Turan İnal (✉),  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım  
Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

E-posta: mehmetturaninal@yahoo.com  
Tel.: +90 532 430 19 44

**ÖZ Amaç:** Mekanik ventilatör ilişkili pnömoni; yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla yaşanan ciddi bir enfeksiyondur ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde, 48 saatten fazla mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan hastalarda, ventilatörle ilişkili pnömoni gelişme sıklığını, mekanik ventilatörde ve yoğun bakımda kalış süreleri, komplikasyon oluşumu ve mortalite oranlarını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 220 hasta dahil edildi. Hastaların yoğun bakıma alındığı andaki demografik verileri (yaş, cinsiyet, boy, kilo ve vücut kitle indeksi), yoğun bakım yatış endikasyonları, sistemik hastalıkları kayıt edildi. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru kullanılarak ventilatör ilişkili pnömoni tanısı kondu. Hastaların antibiyotik kullanımları, yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, mekanik ventilasyonda kalış süresi ve prognozları kayıt edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 220 hastanın %51,36'sında (n=113) ventilatör ile ilişkili pnömoni geliştiği tespit edildi. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru ventilatör ile ilişkili pnömoni gelişen hastalarda  $8,04 \pm 1,03$  olarak bulunurken, ventilatör ile ilişkili pnömoni gelişmeyen grupta  $1,75 \pm 1,88$  olarak bulundu ( $p=0,001$ ). Ventilatör ile ilişkili pnömoni gelişen grupta daha yüksek yaş ( $58 \pm 12,79$  yıl ile  $51,37 \pm 15,87$  yıl,  $p=0,001$ ) saptanırken, hipertansiyon ve diyabetes mellitusun daha fazla olduğu görüldü ( $p=0,001$ ). Enteral beslenen hastalarda ventilatör ile ilişkili pnömoni gelişimi, parenteral beslenen hastalara göre daha yüksek bulundu (enteral; %36,4 ile %25,5  $p=0,006$ ; parenteral; %19,1 ile %25  $p=0,042$ ). Ventilatör ile ilişkili pnömoni gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında yoğun bakımda kalış süresi ( $12,38 \pm 5,81$  gün ile  $10,79 \pm 5,91$  gün,  $p=0,045$ ), mekanik ventilatörde kalış süresi ( $9,67 \pm 4,84$  gün ile  $6,7 \pm 3,87$  gün,  $p=0,001$ ) ve mortalite oranları (%24,5 ile %15,5  $p=0,019$ ) ventilatör ile ilişkili pnömoni gelişen grupta daha yüksek olarak bulundu.

**Sonuç:** Ventilatör ile ilişkili pnömoni; mekanik ventilatörde kalış süresini, yoğun bakımda kalış süresini, antibiyotik kullanımını ve mortaliteyi artırmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Ventilatör ilişkili pnömoni, yoğun bakım ünitesi, mortalite

**SUMMARY Objective:** Mechanical ventilator associated pneumonia is a serious infection occurred frequently in intensive care units and associated with high mortality. In this study we aimed to investigate the incidence of ventilator associated pneumonia, the duration of mechanical ventilation, length of intensive care unit stay, complication occurrence and mortality rates on patients undergoing mechanical ventilation for more than 48 hours.

**Material and Method:** Two hundred twenty patients were included in the study. Demographic data at the time of the admission to intensive care unit (age, sex, height, weight and body mass index), intensive care admission diagnosis and systemic diseases were all recorded. The clinical pulmonary infection score was used for ventilator associated pneumonia diagnosis. Antibiotic usage, duration of stay in intensive care unit, duration of mechanical ventilation stay and mortality were all recorded.

**Results:** Ventilator-associated pneumonia was detected in 51.36% (n=113) of the 220 patients. Clinical pulmonary infection score was found as  $8.04 \pm 1.03$  in patients with ventilator-associated pneumonia and  $1.75 \pm 1.88$  in non-ventilator-associated pneumonia patients ( $p=0.001$ ). Higher age was detected in ventilator-associated pneumonia group ( $58 \pm 12.79$  years and  $51.37 \pm 15.87$  years,  $p=0.001$ ). Also hypertension and diabetes mellitus were observed more frequently ( $p=0.001$ ). Development of enteral nutrition in patients with ventilator-associated pneumonia were significantly higher than those of parenterally fed patients (enteral: by 36.4% and 25.5%  $p=0.006$ ; parenteral: 25% and 19.1%,  $p=0.042$ ). The length of stay in intensive care unit ( $12.38 \pm 5.81$  and  $10.79 \pm 5.91$  days,  $p=0.045$ ), duration of mechanical ventilation ( $9.67 \pm 4.84$  days and  $6.7 \pm 3.87$  days,  $p=0.001$ ) and mortality rates (24.5% and 15.5%  $p=0.019$ ) were significantly higher in the ventilator-associated pneumonia group.

**Conclusion:** Ventilator-associated pneumonia increases the duration of mechanical ventilation, length of Intensive Care Unit stay, antibiotic usage and mortality.

**Keywords:** Ventilator associated pneumonia, intensive care unit, mortality

## Giriş

Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan, pnömoni hikayesi bulunmayan ve entübasyonu takip eden 48-72 saat sonra gelişen alt solunum yolu enfeksiyonları, ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) olarak tanımlanmaktadır (1).

Orofarengeal kolonizasyon, endotrakeal tüpe bağlı üst solunum yollarının ve diğer savunma sistemlerinin etkinliğinin ortadan kaldırılması, öksürük refleksinin azalması, siliyer fonksiyonların bozulması, makrofaj fonksiyonların azalması, hipoksi, üremi, malnütrisyon, ventilasyon ve perfüzyon dengesizliği, endotrakeal aspirasyonların yetersiz yapılması ve ventilatör tedavisinde kullanılan cihazlar yoğun bakımlarda VİP patogenezinde rol oynamaktadır. Diğer enfeksiyon giriş yolları; hematogen yayılım, enfekte aerosollerin inhalasyonu ve ekstra pulmoner enfeksiyon odaklarından eksojen yayılım olarak kabul edilmektedir (2,3).

VİP; YBÜ'de sıklıkla yaşanan ciddi bir enfeksiyondur ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Mortalite oranının yüksek olması, hastanede kalış süresinin uzaması ve hastane maliyetlerindeki artış diğer nazokomiyal enfeksiyonlardan farklı özelliklerini oluşturmaktadır. VİP insidansı; hastada mevcut risk faktörleri, etken mikroorganizmaların dağılımı ve mortalite oranları; çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonu, kullanılan tanı kriterleri ve tanı yöntemlerine göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle hastane bazında VİP'e zemin hazırlayan risk faktörlerinin belirlenmesi; korunma önlemlerinin alınması açısından yol gösterici olacaktır. Mekanik olarak ventile edilen hastaların, VİP açısından doğru teşhisinin ve tedavisinin planlanması için dikkatlice izlenmeleri gerekmektedir (4-6).

Yoğun bakımlar da VİP görülme sıklığı; %9-27 arasında değişmekte olup, mortalite oranı %25-50 arasındadır. VİP travma hastalarında da yaygın görülen bir enfeksiyon olup oranı %4-87 arasında değişmektedir (7-9).

Çalışmamızda YBÜ'ye yatırılan hastalarda VİP gelişme sıklığını, VİP gelişen hastalarda mekanik ventilatörde ve yoğun bakımda kalış süreleri, komplikasyon oluşumu ve mortalite oranlarını araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız yerel etik kurul onayı ve çalışmaya alınan tüm hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alınmasını takiben, 22 Nisan 2013-22 Nisan 2014 tarihleri arasında YBÜ'de 48 saatten fazla mekanik ventilatöre bağlı olarak kalan hastalar üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya, 18 yaşından büyük ve en az 48 saat mekanik ventilatöre bağlı kalan, öncesinde pnömonisi olmayan 220 hasta dahil edildi. On sekiz yaşından küçük, mekanik ventilatör gereksinimi olmayan, beyin ölümü gerçekleşmiş

hastalar, yatış esnasında pnömonisi olan ve hasta yakını onayı olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yoğun bakıma alındığı andaki demografik verileri (yaş, cinsiyet, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKI)) ve yoğun bakım yatış endikasyonları kayıt altına alındı. Yoğun bakıma yatan ve mekanik ventilatör bağlanan hastalardan yatışın ilk 2 gününde fiberoptik bronkoskop yardımıyla bronkoalveoler lavaj alındı. Lavaj materyalleri kültüre gönderilerek üreyen enfeksiyon ajanları ve kullanılan antibiyotikler kayıt edildi. VİP tanısı Centers for Disease Control and Prevention kriterlerine göre klinik pulmoner enfeksiyon skoru (KPES) ile kondu (10 ve tüm hastaların KPES skorları kayıt edildi). Derin trakeal aspirat kantitatif kültüründe  $\geq 10^5$  cfu/mL üremesi olan hastalar, ateşi  $\geq 38,5$  °C ya da  $\leq 35$  °C olan, anormal lökosit sayısı ( $\geq 10,000$  ya da  $\leq 5,000$ ) olan hastalar pnömoni kabul edildi. Yoğun bakıma kabul edildikten 24 saat sonraki en kötü APACHE II ve SOFA skorları kaydedildi. Aynı skorlar yatışının üçüncü gününde hesaplanarak kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların sistemik hastalıkları (hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, geçirilmiş miyokard enfarktüs öyküsü vb.) kayıt edildi. Hastaların monitörizasyonları yapıldıktan sonra, gerekli medical tedavileri (enteral/parenteral beslenme, sedasyon kullanımı, steroid kullanımı ve inotropik ajan kullanımı) düzenlenerek kayıt altına alındı. Yatışları süresinde trakeostomi açılması gereken, re-entübe olan olgular, diyaliz tedavisi uygulananlar ve intrakraniyal monitörizasyon uygulanan hastalar kayıt edildi. Çalışma sonunda hastaların YBÜ'de yatış süresi, mekanik ventilasyonda kalış süresi ve prognozları kayıt altına alındı.

### İstatistiksel Analiz

Normal dağılım varsayımı sağlayan değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma cinsinden özetlenmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. İki grup karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda Independent sample t test, sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testinden yararlanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla ki-kare testinden yararlanılmıştır.  $P < 0,05$  istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya, 220 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 113 adedinde VİP geliştiği tespit edilirken, 107 tanesinde VİP gelişmediği tespit edildi. VİP gelişen grupta ortalama yaş  $58,00 \pm 12,79$  yıl olarak bulunurken VİP gelişmeyen grupta  $51,37 \pm 15,87$  yıl olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ( $p=0,001$ ). Çalışmaya dahil edilen hastalarda cinsiyet, boy, kilo

ve VKİ açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p < 0,089$ ) (Tablo 1). VIP gelişen grupta klinik pulmoner enfeksiyon skoru (KPES)  $8,04 \pm 1,03$  olarak bulunurken, VIP gelişmeyen grupta  $1,75 \pm 1,88$  olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında VIP gelişen grupta KPES skorunun VIP gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ( $p = 0,001$ ) (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen hastaların APACHE II skorları VIP gelişen grupta ilk gün  $18,61 \pm 7,40$ , üçüncü gün  $22,01 \pm 7,98$  olarak bulunurken, VIP gelişmeyen grupta ilk gün  $17,78 \pm 7,62$ , üçüncü gün  $19,83 \pm 8,21$  olarak bulundu. Gruplar APACHE II skorları farkları bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında her iki grupta da üçüncü gün APACHE II skorlarının, ilk gün APACHE II skorlarına göre anlamlı derecede arttığı bulundu ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,001$ ). Bu fark VIP gelişen grupta VIP gelişmeyen gruba göre de anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen hastaların ardışık organ yetersizliğinin değerlendirilmesi (SOFA) skorları VIP gelişen grupta ilk gün  $7,39 \pm 3,59$ , üçüncü gün  $8,00 \pm 3,39$  olarak bulunurken, VIP gelişmeyen grupta ilk gün  $6,14 \pm 2,72$ , üçüncü gün  $6,39 \pm 2,61$  olarak bulundu. Gruplar SOFA skorları bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında her iki grupta da üçüncü gün SOFA skorlarının, ilk gün SOFA skorlarına göre anlamlı derecede arttığı bulundu ( $p = 0,020$ ,  $p = 0,001$ ). Bu fark VIP gelişen grupta VIP gelişmeyen gruba göre de anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 1).

Çalışmaya alınan hastaların yoğun bakım yatış endikasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastalar en sıklıkla malignite ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) nedeniyle yoğun bakımda takip ve tedavi edilmişti. Çalışmaya alınan hastaların ek sistemik hastalıkları Tablo 3'te gösterilmiştir. VIP gelişen hastaların %24,1'inde ( $n = 53$ )

hipertansiyon, %18,6'sında ( $n = 41$ ) diyabetes mellitus, %5,5'inde ( $n = 12$ ) hiperlipidemi, %4,5'inde ( $n = 10$ ) geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü olduğu, VIP gelişmeyen gruptaki hastaların ise %14,5'inde ( $n = 32$ ) hipertansiyon, %6,8'inde ( $n = 15$ ) diyabetes mellitus, %5'inde ( $n = 11$ ) hiperlipidemi, %2,3'ünde ( $n = 5$ ) ise geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü olduğu bulundu. Ek sistemik hastalık varlığı bakımından gruplar karşılaştırıldığında VIP gelişen grupta hipertansiyon ve diyabetes mellitus öyküsünün anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken, hiperlipidemi ve geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü bakımından gruplar arasında fark bulunmadı ( $p = 0,013$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,935$ ,  $p = 0,287$ ).

Çalışmaya dahil edilen hastaların yoğun bakımda kalış süresi VIP gelişen grupta  $12,38 \pm 5,81$  gün olarak bulunurken VIP gelişmeyen grupta  $10,79 \pm 5,91$  gün olarak bulundu. Gruplar yoğun bakımda kalış süresi bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında VIP gelişen grupta yoğun bakımda kalış süresinin VIP gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ( $p = 0,045$ ). Çalışmaya dahil edilen hastaların mekanik ventilatörde kalış süresi VIP gelişen grupta  $9,67 \pm 4,84$  gün olarak bulunurken VIP gelişmeyen grupta  $6,70 \pm 3,87$  gün olarak bulundu. Gruplar mekanik ventilatörde kalış süresi bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında VIP gelişen grupta ventilatörde kalış süresinin VIP gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ( $p = 0,001$ ) (Tablo 4).

Çalışmaya dahil edilen hastaların enfeksiyon ajanlarının dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar enfeksiyon dağılımı yönünden değerlendirildiklerinde; VIP gelişen grubun %24,5'inde ( $n = 54$ ) acinetobacter baumannii %14,1'inde ( $n = 31$ ) escherichia coli ve %12,7'sinde

**Tablo 1. Grupların demografik verileri, klinik pulmoner enfeksiyon skoru, akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme sistemi II ve ardışık organ yetersizliği değerlendirme skorları**

	VİP gelişen (n=113)	VİP gelişmeyen (n=107)	p
Yaş (yıl)	58,00±12,79	51,37±15,87	0,001*
Cinsiyet (E/K)	81/32	42/65	0,089
Boy (cm)	171,9±7,6	171,5±7,9	0,639
Kilo (kg)	77,50±10,4	75,88±9,29	0,224
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,21±2,8	25,80±2,4	0,253
KPES Skoru	8,04±1,03	1,75±1,88	0,001*
İlk gün APACHE II skoru	18,61±7,40	17,78±7,62	0,001*
Üçüncü gün APACHE II skoru	22,01±7,98	19,83±8,21	0,001*
İlk gün SOFA skoru	7,39±3,59	6,14±2,72	0,020*
Üçüncü gün SOFA skoru	8,00±3,39	6,39±2,61	0,001*

Student T test, \* $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı, VKİ: Vücut kitle indeksi, VİP: Ventilatörle ilişkili pnömoni, KPES: Klinik pulmoner enfeksiyon skoru, APACHE: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Sistemi, SOFA: Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme

(n=28) pseudomonas aeruginosa en sık görülen enfeksiyon olarak bulunurken VIP gelişmeyen grubun %5'inde (n=11) acinetobacter baumannii en sık görülen enfeksiyon olarak bulundu. Gruplar enfeksiyon dağılımı bakımından

karşılaştırıldıklarında VIP gelişen grupta acinetobacter baumannii, pseudomonas aeruginosa, klebsiella pneumoniae, staphylococcus aureus, escherichia coli enfeksiyonlarının VIP gelişmeyen gruba göre daha yüksek olduğu bulunurken

**Tablo 2. Yoğun bakım yatış endikasyonları**

Yatış endikasyonu	VIP gelişen (n=113)		VIP gelişmeyen (n=107)		Toplam (n=220)	
	n	%	n	%	n	%
Anevrizma	2	1,77	2	1,87	4	1,82
Böbrek yetmezliği	4	3,54	1	0,93	5	2,27
GİS kanaması	3	2,65	2	1,87	5	2,27
Hemolitik anemi	0	0	2	1,87	2	0,91
İntoksikasyon	3	2,65	7	6,54	10	4,55
Kalp yetmezliği	7	6,19	10	9,35	17	7,73
Karaciğer yetmezliği	2	1,77	1	0,93	3	1,36
KOAH	22	19,47	18	16,82	40	18,18
Kraniyal kitle	1	0,88	1	0,93	2	0,91
Malignite	30	26,55	24	22,43	54	24,55
Myastenia gravis	1	0,88	2	1,87	4	1,82
Pankreatit	1	0,88	0	0	1	0,45
Post CPR	3	2,65	1	0,93	4	1,82
Postoperatif*	18	15,93	19	17,76	37	16,82
Pulmoner emboli	0	0	2	1,87	2	0,91
SAK	7	6,19	5	4,67	12	5,45
Travma	8	7,08	8	7,48	15	6,82
Tromboemboli	1	0,88	2	1,87	3	1,36

\*Uzamış ve major cerrahi geçiren hastalar, GİS: Gastrointestinal sistem, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, CPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon, SAK: Subaraknoid kanama, VIP: Ventilatorle ilişkili pnömoni

**Tablo 3. Ek sistemik hastalıklar**

Ek sistemik hastalıklar	VIP gelişen (n=113)		VIP gelişmeyen (n=107)		Toplam (n=220)		p
	n	%	n	%	n	%	
Hipertansiyon	53	24,1	32	14,5	85	38,6	0,013*
Diabetes mellitus	41	18,6	15	6,8	56	25,5	0,001*
Hiperlipidemi	12	5,5	11	5,0	23	10,5	0,935
Geçirilmiş miyokard enfarktüs	10	4,5	5	2,3	15	6,8	0,287

Student T test, \*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, VIP: Ventilatorle ilişkili pnömoni

**Tablo 4. Yoğun bakım ve mekanik ventilatörde kalış süreleri**

	VIP gelişen (n=113)	VIP gelişmeyen (n=107)	p
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	12,38±5,81	10,79±5,91	0,045*
Ventilatörde kalış süresi (gün)	9,67±4,84	6,70±3,87	0,001*

Student T test, \*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, VIP: Ventilatorle ilişkili pnömoni

staphylococcus epidermis ve citrobacter koseri bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5).

Çalışmaya dahil edilen hastaların antibiyotik kullanım dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar antibiyotik kullanımı yönünden değerlendirildiklerinde; VIP gelişen grubun tamamının antibiyotik kullandığı bulunurken %12,7'sinin (n=28) iki veya daha fazla antibiyotik kombinasyonu kullandığı %38,6'sının (n=85) tek çeşit antibiyotik kullandığı bulundu. VIP gelişmeyen grubun ise %5 (n=11) iki veya daha fazla antibiyotik kombinasyonu kullandığı, %24,5'inin (n=85) tek çeşit antibiyotik kullandığı ve %19,1'inin (n=42) ise antibiyotik kullanmadığı bulundu. Gruplar antibiyotik kullanımı bakımından karşılaştırıldıklarında VIP gelişen grupta VIP gelişmeyen gruba göre daha yüksek oranda antibiyotik kullanıldığı saptandı (Tablo 6).

Çalışmaya dahil edilen hastalar diğer enfeksiyöz faktörleri yönünden değerlendirildiklerinde; VIP gelişen grubun %18,2'sine (n=40) trakeostomi açıldığı, %2,3'üne (n=5) re-entübasyon, %22,3'üne (n=49) kan ve kan ürünleri kullanıldığı, %5,9'una (n=13) diyaliz (hemofiltrasyon), %1,4'üne (n=3) intrakraniyal monitorizasyon yapıldığı bulunurken, VIP gelişmeyen grubun ise %4,5'ine (n=10) trakeostomi açıldığı, %2,3'ünde (n=5) re-entübasyon, %18,6'sına (n=41) kan ve kan ürünleri kullanıldığı, %1,4'üne (n=3) diyaliz (hemofiltrasyon), %0,5'ine (n=1) intrakraniyal

monitorizasyon yapıldığı saptandı. Gruplar diğer enfeksiyöz bakımından birbirleriyle karşılaştırıldıklarında VIP gelişen grupta trakeostomi açılması ve diyaliz (hemofiltrasyon) uygulamasının VIP gelişmeyen gruba göre daha yüksek oranda uygulandığı bulunurken, re-entübasyon uygulaması, intrakraniyal monitorizasyon ile kan ve kan ürünleri kullanılması bakımından gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı bulundu (Tablo 7).

Çalışmaya dahil edilen hastalar medikal tedavi faktörleri yönünden değerlendirildiklerinde; VIP gelişen grubun %19,1'inin (n=42) parenteral yolla, %36,4'ünün (n=80) enteral yolla beslendiği, %10,9'una (n=24) sedasyon uygulandığı, %11,4'üne (n=25) steroid uygulandığı, %20,4'üne (n=45) ise inotrop tedavi uygulandığı bulunurken, VIP gelişmeyen grubun ise %25'inin (n=55) parenteral yolla, %25,5'inin (n=56) enteral yolla beslendiği, %10,5'ine (n=23) sedasyon uygulandığı, %10,5'ine (n=23) steroid uygulandığı, %16,4'üne (n=36) ise inotrop tedavi uygulandığı bulundu. VIP gelişen grupta parenteral yolla beslenme oranı VIP gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede düşük olarak bulunurken enteral yolla beslenme oranı ise daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla p=0,006, p=0,042). Sedasyon, steroid ve inotrop tedavi uygulamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p<0,05) (Tablo 8).

VIP gelişen grupta hastaların %26,8'i (n=59) taburcu, %24,5'i (n=54) ise eks olurken, VIP gelişmeyen grupta

**Tablo 5. Enfeksiyon ajanlarının dağılımları**

Enfeksiyon	VIP gelişen (n=113)		VIP gelişmeyen (n=107)		Toplam (n=220)		p
	n	%	n	%	n	%	
Acinetobacter baumannii	54	24,5	11	5	65	29,5	0,001*
Pseudomonas aeruginosa	28	12,7	2	0,9	30	13,6	0,001*
Klebsiella pneumoniae	17	7,7	3	1,4	20	9,1	0,001*
Staphylococcus aureus	20	9,1	3	1,4	23	10,5	0,001*
Escherichia coli	31	14,1	5	2,3	36	16,4	0,001*
Staphylococcus epidermis	6	2,7	5	2,3	11	5	0,528
Citrobacter koseri	6	2,7	1	0,5	7	3,2	0,069

Ki-kare test, \*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, VIP: Ventilatorle ilişkili pnömoni

**Tablo 6. Antibiyotik kullanım dağılımı**

Antibiyotik kullanımı	VIP gelişen (n=113)		VIP gelişmeyen (n=107)		Toplam (n=220)	
	n	%	n	%	n	%
İki veya daha fazla antibiyotik kombinasyonu kullanan	28	12,7	11	5	39	17,7
Tek çeşit antibiyotik kullanan	85	38,6	54	24,5	139	63,1
Antibiyotik kullanmayan	0	0	42	19,1	42	19,1
p	0,001*					

Ki-kare test, \*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, VIP: Ventilatorle ilişkili pnömoni

hastaların %33,2'si (n=73) taburcu, %15,5'i (n=34) ise eks olduğu saptandı. VIP gelişen hastalarda mortalite oranının VIP gelişmeyen hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve istatistiksel anlamlı farklılık olduğu saptandı (p=0,019) (Tablo 9).

## Tartışma

VIP, YBÜ'lerde endotrakeal entübe hastalarda mekanik ventilasyon uygulamasının başlangıcından 48-72 saat sonra nozokomiyal olarak gelişen akciğer parankim dokusunun ciddi seyirli bir enfeksiyonudur (10). Enfeksiyon geliştiğinde çok hızlı bir şekilde tanının konulup tedavi başlanması gerekmektedir (11,12). Yapılan çalışmalarda VIP hızının 1000 mekanik ventilasyon gününde 8-46,3 arasında değiştiği bildirilmiştir (13-15).

Ülkemizin de içinde bulunduğu Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Birliği'ne dahil, gelişmekte olan otuz altı

ülkenin 2004-2009 yıllarına ait cerrahi ve medikal YBÜ'ler VIP verileri değerlendirildiğinde; ortalama mekanik ventilatör kullanım oranı %46, ortalama VIP hızı 1000 ventilatör gününde 18,4 (17,9 ile 18,8 arasında) olarak saptanmıştır (16). Ulusal Sağlık Bakımı Güvenlik Ağı 2012 yılı verilerine göre; Amerika Birleşik Devletleri'nde solunumsal YBÜ'de, ortalama mekanik ventilatör kullanım oranı %26, VIP oranı 1000 ventilatör gününde 0,7 olarak bulunmuştur (17). Ülkemizde Ulusal Hastane Enfeksiyon Sürveyans (UHESA) 2013 yılı raporuna göre; Türkiye genelinde solunumsal YBÜ'lerde mekanik ventilatör kullanım oranı %39, VIP oranı 1000 ventilatör günü için 15,8 olarak saptanmıştır. Türkiye genelinde üniversite hastanelerinin solunumsal YBÜ'lerde VIP oranı ise, 1000 ventilatör günü için 23 olarak saptanmıştır (18).

Gelişmekte olan pek çok ülkede, uygulanabilir enfeksiyon kontrol önlemlerinin bulunmaması veya rehberlere uyumun yetersiz olması nedeniyle, VIP oranları yüksek olarak saptanmaktadır. Bizim çalışmamızda VIP tanısı KPES ile konuldu. KPES'nin VIP tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğüne ait sonuçlar

**Tablo 7. Diğer enfeksiyöz faktörler**

Enfeksiyon	VIP gelişen (n=113)		VIP gelişmeyen (n=107)		Toplam (n=220)		p
	n	%	n	%	n	%	
Trakeostomi açılması	40	18,2	10	4,5	50	22,7	0,001*
Re-entübasyon	5	2,3	5	2,3	10	4,6	0,930
Kan ve kan ürünleri takılması	49	22,3	41	18,6	90	40,9	0,494
Diyaliz (hemofiltrasyon)	13	5,9	3	1,4	16	7,3	0,018*
İntrakraniyal monitorizasyon	3	1,4	1	0,5	4	1,8	0,358

Ki-kare test, \*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, VIP: Ventilatörle ilişkili pnömoni

**Tablo 8. Medikal tedavi ve beslenme**

Enfeksiyon	VIP gelişen (n=113)		VIP gelişmeyen (n=107)		Toplam (n=220)		p
	n	%	n	%	n	%	
Beslenme parenteral enteral	42	19,1	55	25,0	97	44,1	0,042*
	80	36,4	56	25,5	136	61,8	0,006*
Sedasyon uygulaması	24	10,9	23	10,5	78	21,4	0,983
Steroid uygulandığı	25	11,4	23	10,5	48	21,9	0,402
İnotrop tedavi	45	20,4	36	16,4	81	36,8	0,520

Ki-kare test, \*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, VIP: Ventilatörle ilişkili pnömoni

**Tablo 9. Mortalite oranları**

	VIP gelişen (n=113)		VIP gelişmeyen (n=107)		Toplam (n=220)		p
	n	%	n	%	n	%	
Taburcu olan hastalar	59	26,8	73	33,2	132	60	0,019*
Mortalite gelişen hastalar	54	24,5	34	15,5	88	40	

Ki-kare test, \*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, VIP: Ventilatörle ilişkili pnömoni



tartışmalı olmakla birlikte, KPES>6 bulunması, bakteriyolojik olarak enfeksiyonu kanıtlanmış olgularda VIP ile iyi korele olduğu değişik çalışmalarda bildirilmiştir (19-22). Çalışmaya dahil edilen hastaların %51,36'sında (n=113) VIP geliştiği tespit edilirken, %48,64'ünde (n=107) ise VIP gelişmediği tespit edildi. Çalışmamızda VIP oranlarının yüksek bulunması, ünitemizde ulusal ve uluslararası hastane enfeksiyonları kontrol rehberlerine uygun önlemler alınmaya çalışılmasına ve bunların denetleniyor olmasına karşın, hasta başına düşen sağlık çalışanı oranının düşük olması ile ilişkili olabilir. Gelişmekte olan ülkelerdeki hastane enfeksiyonları surveyans çalışmalarının sonuçları değerlendirildiğinde; VIP oranları, travma, nöroloji ve solunumsal YBÜ gibi spesifik hasta popülasyonlarının yer aldığı YBÜ'lerde daha yüksek bulunmaktadır (23).

Güncel yayınlar; VIP olgularının büyük çoğunluğunu ileri yaştaki hastaların oluşturduğunu göstermekle birlikte, yaşın, VIP gelişimini arttıran bağımsız bir risk faktörü olmadığını desteklemektedir (24). Blot ve ark. (25); mekanik ventilasyon uygulanan olguları yaşlarına göre üç gruba ayırarak karşılaştırdıkları çalışmalarında, VIP prevalansı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığını göstermişlerdir. Bonten ve ark. (26), 60 yaş üzerindeki olgularda VIP riskinin 5,1 kat arttığını bildirmişlerdir. Uslu ve ark. (27) yaptıkları çalışmada VIP gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş ortalamaları birbirlerine çok yakın bulduklarını, hastaları 70 yaş altı ve üstü şeklinde iki gruba ayırdığında dahi, iki grup arasında VIP gelişmesi bakımından anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

VIP prevalansı açısından erkek ve kadın cinsiyet arasında anlamlı farklılık olmadığını destekleyen sonuçlar bulunmakla birlikte, Tejerina ve ark. (28) yaptıkları çalışmada, erkek cinsiyetin VIP gelişimini 1,3 kat arttırdığı göstermişlerdir. Bonten ve ark. (26) erkek cinsiyetin, VIP gelişimini diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak 2 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da yaş ortalamaları VIP gelişen grupta 58,00±12,79 yıl olarak bulunurken VIP gelişmeyen grupta 51,37±15,87 yıl olarak bulundu. Gruplar yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında VIP gelişen grupta yaş ortalamasının VIP gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Çalışmamızda VIP gelişen grubun %71,7'si (n=81) erkek, %28,3'ü (n=27) kadın iken, VIP gelişmeyen grupta %60,7'si (n=65) erkek, %39,3'ü (n=42) kadın olarak saptandı. Gruplar erkek kadın oranı bakımından kendi arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında her iki grupta da erkek hastaların oranı kadın hastalara oranla fazla bulunurken, gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından anlamlı fark saptanmadı. Bizim çalışmamız ise yaş literatürlere benzer bulunmasına rağmen cinsiyet dağılımı yönünden VIP gelişen grup ile VIP gelişmeyen grup arasında farkın olmadığını göstermiştir.

Hastaların yatış tanısının hastane kökenli enfeksiyon gelişimine etkisini inceleyen çalışmalardan Agarwal ve ark.'nın (29) çalışmasında, toplum kökenli enfeksiyon tanısı ile yoğun bakıma yatışların hastane kökenli enfeksiyon gelişimini artırdığı saptanmıştır. Solunum yetmezliğinin olmasını VIP gelişmesi için risk faktörü olarak saptayan çalışmalar vardır (30,31). Ancak hastaların primer yatış tanısı ile VIP gelişmesi arasında ilişki olmadığını bildiren yayınlar da vardır (23). Bizim çalışmamızda hastaların primer yatış tanıları ile VIP gelişmesi arasında ilişki saptanmamıştır. Hastalara eşlik eden kronik hastalıklar, VIP gelişmesi için risk faktörü olabilmektedir. Bunlardan en önemlileri KOAH ve diyabetes mellitus varlığıdır (15,32-35). Kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği de VIP gelişmesi için risk faktörü olabilecek diğer hastalıklardır. Ibrahim ve ark.'nın (33) yaptığı çalışmada, kalp yetmezliklerinin hem VIP hem de mortalite için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Öte yandan Carrilho ve ark. (36), kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği ile VIP gelişmesi arasında, anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği insidanslarının düşük olması nedeniyle anlamlılık değerlendirilmemiştir.

Uslu ve ark.'nın (27) medikal YBÜ'lerinde VIP gelişmesine etki eden risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında; hastaların %71,12'sinin solunum yetmezliği, %11,3'nün postoperatif bakım, %9,2'sinin travma öyküsü, %7,8'inin kardiyak arrest, ve %0,7'sinin ise santral sinir sistemi enfeksiyonu nedeniyle nedeniyle yoğun bakıma alındığı saptanmıştır. Aynı çalışmada birçok hastada altta yatan kronik bir hastalık olduğu, KOAH'ın %44,4 hastada, diyabetes mellitus %43 hastada, konjestif kalp yetmezliğinin %27,5 hastada, hipertansiyonun %31,1 hastada ve kronik böbrek yetmezliğinin %2,1 hastada görüldüğünü bildirmişlerdir. Kundakcı ve ark. (37) yaptıkları çalışmada VIP gelişen hastalarda VIP gelişmeyen gruptaki hastalarla karşılaştırıldığında diyabetes mellitus, KOAH ve malignitelerin VIP olan hastalarda daha sık olduğunu ve malignitenin VIP gelişimi için bir risk faktörü olduğu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da hastaların yoğun bakım yatış endikasyonları incelendiğinde literatüre benzer şekilde hastaların en sıklıkla malignite, KOAH ve postoperatif takip ve tedavi için yoğun bakıma alındıkları bulunurken, VIP gelişen grupta bu oranların biraz daha fazla olduğu bulundu. Ayrıca çalışmamızda sistemik hastalık varlığı bakımından gruplar karşılaştırıldığında VIP gelişen grupta hipertansiyon ve diyabetes mellitus öyküsünün anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.

Bazı çalışmalarda, yatış APACHE II skorunun yüksekliği, VIP gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (23). APACHE II skorum sistemi YBÜ'de hastalık şiddetini ölçmek için geliştirilen bir skorum sistemidir (38). Yüksek APACHE II skorunun, VIP gelişmesi için risk faktörü olduğunu bildiren pek çok çalışma vardır (23,30). Ibrahim ve ark.'nın

(33) yaptıkları çalışmada; VIP gelişmeyen hastalarda ortalama APACHE II skoru 16,4, VIP gelişenlerde 22,0 olarak bulunmuş ve 20'nin üzerindeki APACHE II skorunun hastalığın şiddetini gösterdiği ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda her iki grupta da üçüncü gün APACHE II skorlarının, ilk gün APACHE II skorlarına göre anlamlı derecede arttığı bulunurken, bu farkın VIP gelişen grupta VIP gelişmeyen gruba göre de anlamlı derecede arttığı bulundu.

Beslenme şekli hastaların prognozunu belirleyen önemli faktörlerdendir. Enteral beslenmenin VIP riskini daha çok artırdığını gösteren birçok yayın vardır (23,30). Total parenteral yolla beslenmenin riski artırdığına ilişkin yayınlar olduğu gibi (9), riski artırmadığını belirten yayınlar da vardır (29,31). Uslu ve ark. (27) yaptıkları çalışma da, enteral beslenmenin VIP gelişmesi için risk faktörü olduğu, total parenteral yolla beslenmenin ise risk oluşturmadığı bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde VIP gelişen grupta enteral beslenme oranı yüksek olduğu saptandı.

Hastaların düz pozisyonda yatmasının VIP gelişmesinde etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir (39). Centers for Disease Control and Prevention tarafından da hastanın 30-45 derecelik yarı oturur pozisyonda izlenmesinin, gastroözofageal reflü ve VIP insidansını azalttığı görüşü desteklenmiştir (40). Krein ve ark.'nın (41) yaptığı çok merkezli bir araştırmada, hastanelerin %83'ünün VIP gelişmesini önlemek amacıyla hastaları yarı oturur pozisyonda takip ettikleri tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, bazı hastalara travmaları nedeniyle yarı oturur pozisyon verilemedi ve düz yatar pozisyonda takip edilmek zorunda kalındı.

Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan birçok komplikasyona yol açabilir. Kontamine olmayan kan ürünlerinin transfüzyonu sonrası ortaya çıkan enfeksiyonlar, transfüzyonun yol açtığı immünoşüpresyona bağlanmaktadır (42). Sarani ve ark. (43) tarafından yapılan çalışmada kan ürünü transfüzyonunun VIP gelişmesi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Hatipoğlu (44) dört üniteden fazla kan ürünü transfüzyonunun VIP gelişmesi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise literatürlere uyumlu olarak VIP gelişen olgularda, kan ve kan ürünleri kullanımı yüksek bulunurken istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

VIP etiolojisinde yer alan mikroorganizmalar, hastaneye, hastanın yattığı yoğun bakımın mikrobiyal florasına ve hastaların özelliklerine göre değişiklik göstermektedir (45). Değişik çalışmalarda VIP'e %60 oranında gram-negatif bakterilerin neden olduğu bildirilmektedir. Akın ve ark. (46) VIP'li hastalarda sıklıkla gram-negatif bakterileri, özellikle *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *Escherichia coli*yi izole etmişlerdir. Leblebicioğlu ve ark. (47) tarafından yapılan çok merkezli bir

çalışmada VIP etkenleri içinde en sık olarak *Acinetobacter* spp., daha az sıklıkla *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* izole edilmiştir. Başka bir çalışmada (48) *Acinetobacter baumannii* %40,2 olarak saptanırken, *Pseudomonas* spp. %22,8 ve *Klebsiella* spp. %16,3 oranında saptanmıştır. Ülkemiz verileri değerlendirildiğinde; VIP olgularından izole edilen mikroorganizmaların %70-80'i gram-negatifdir (49,50). Yapılan bir çalışmada 18 aylık sürede VIP oranı %43,1 olarak bulunmuş, eşit oranda (%29,8) *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri izole edilmiştir (51). Başka bir çalışmada; 155 olgunun, %21,3'ünde *Pseudomonas aeruginosa*, %10,7'sinde *Acinetobacter* türleri saptanmıştır (52). Yılmaz ve ark.'nın (53) yaptıkları bir çalışmada 1,5 yıllık sürede İMV uygulanan 225 olguda 51 VIP atağı ortaya çıkmış ve *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri için izolasyon oranları sırasıyla %31,4 ve %19,6 olarak bulunmuştur. Altı aylık sürede 20 olgunun değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, *Acinetobacter* türlerine bağlı gelişen VIP oranı, *Pseudomonas* türlerine bağlı gelişen VIP oranından daha yüksek olarak saptanmıştır (54). Bizim çalışmamızda ise VIP gelişen grupta *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* en sık görülen enfeksiyon etkenleri olarak bulundu. Sonuçlarımıza göre, *Acinetobacter* türleri ile pnömoni insidansında artış arasında ilişki olduğunu düşünmekteyiz.

Sedatif ve paralitik ajanların bilinç durumunda değişikliklere yol açıp, öksürük refleksini baskılayarak aspirasyon riskini artırdıkları düşünülmektedir. Ayrıca sedatif infüzyonunun aralıklı verilmesinin mekanik ventilatör uygulama süresini kısalttığı vurgulanmaktadır (55,56). Uslu ve ark. (27) yaptıkları çalışmada, sedatif ajan kullanan hastalarda daha yüksek oranda VIP saptanmasına rağmen, istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da gruplar arasında sedasyon uygulanması açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

VIP, %25-50 mortalite ile (24,27) YBÜ'lerdeki önemli ölüm nedenlerindedir (29,32,57). VIP'in hastanede yatış süresini ve mekanik ventilasyon süresini artırdığı bildirilmiştir (32). Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri ve mekanik ventilatörde kalış süreleri arttıkça VIP insidansında da artış gözlemlendiği bildirilmektedir (23,29,58). VIP; hastane yatış süresinde, hasta başına ortalama 7-9 gün artışa, mekanik ventilatör süresinde ortalama 10 gün artışa neden olmaktadır (8). Rello ve ark. (59) yaptıkları çalışmada VIP gelişen olgularda mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri sırası ile ortalama 4,7 güne karşılık 14,3 gün; 5,6 güne karşılık 11,7 gün, 14,0 güne karşılık 25,5 gün bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da yoğun bakımda kalış süresi VIP gelişen grupta 12,38±5,81 gün olarak bulunurken VIP gelişmeyen grupta 10,79±5,91 gün olarak

bulundu. Gruplar yoğun bakımda kalış süresi bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında VİP gelişen grupta yoğun bakımda kalış süresinin VİP gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Ayrıca ventilatörde kalış süresi VİP gelişen grupta  $9,67\pm4,84$  gün olarak bulunurken VİP gelişmeyen grupta  $6,70\pm3,87$  gün olarak bulundu. Gruplar mekanik ventilatörde kalış süresi bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında VİP gelişen grupta ventilatörde kalış süresinin VİP gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.

Rocker ve ark. (60). YBÜ'de uzun kalış süresininin mortalite açısından anlamlı olmadığını, fakat mekanik ventilatör de kalış süresinin mortalite açısından anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Heyland ve ark. (61) VİP'nin hastanede kalma süresini ve mortalite üzerine etkisini araştırmak amacıyla hastaları VİP'li ve pnömoni şüphesi olmayan olarak iki gruba ayırmış ve VİP'nin yoğun bakımda kalma süresini ve mortaliteyi arttırdığını tespit etmişlerdir. Cunnion ve ark. (62) cerrahi ve dahili yoğun bakımda yatan ve VİP gelişen hastaları prospektif olarak incelemiş ve her iki yoğun bakımda da VİP gelişen hastalarda mortalite oranının diğer hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamız da VİP gelişen grupta hastaların %26,8'inin (n=59) taburcu, %24,5'inin (n=54) ise eks olduğu bulunurken VİP gelişmeyen grupta %33,2'sinin (n=73) taburcu, %15,5'inin (n=34) ise eks olduğu bulundu. Gruplar mortalite oranları bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında VİP gelişen hastalarda mortalite oranının VİP gelişmeyen hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.

## Sonuç

VİP gelişmesi, hastaların mekanik ventilatör ve yoğun bakımda kalış sürelerini, antibiyotik kullanımını ve mortaliteyi artırmaktadır.

## Etik

*Etik Kurul Onayı: Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır, Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.*

## Yazarlık Katkıları

*Cerrahi ve Medikal Uygulama: Hakan Tağrıkulu, Dilek Memiş, Konsept: Hakan Tağrıkulu, Dilek Memiş, Dizayn: Hakan Tağrıkulu, Dilek Memiş, Veri Toplama veya İşleme: Hakan Tağrıkulu, Dilek Memiş, Analiz veya Yorumlama: Nesrin Turan, Dilek Memiş, Literatür Arama: Hakan Tağrıkulu, Dilek Memiş, Mehmet Turan İnal, Yazan: Hakan Tağrıkulu, Dilek Memiş, Mehmet Turan İnal, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.*

## Kaynaklar

- Şafak B, Çiftçi İH, Kıyıldı N, Aktepe OC, Çetinkaya Z, Altındağ M. Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında endotrakeal aspirat kültürleri: 2004-2006 yıl arı sonuçları. ANKEM Derg 2007;21:81-5.
- Bonten MJM, Gaillard CA, Ramsay G. The pathogenesis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. In: Vincent JL (Ed). Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine; Berlin: Springer Verlag: 1995;711.
- Meyancı G, Öz H, Torun MM. Mekanik ventilasyon uygulaması sırasında gelişen pnömoniler. Cerrahpaşa J Med 1999;30:214-20.
- Elatrous S, Boukef R, Ouanes BL, Marghli S, Nouira S, Abroug F, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: Agreement between quantitative cultures of endotracheal aspiration and plugged telescoping catheter. Intensive Care Med 2004;30:853-8.
- Bowlon DL. Nosocomial pneumonia in the ICU-year 2000 and beyond. Chest 1999;11:28-33.
- Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillel JL, Novara A, Giberl C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in Intensive Care Units. JAMA 1996;275:866-9.
- Gursel G, Demirtas S. Value of APACHE II, SOFA and CPIS Scores in Predicting Prognosis in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. Respiration 2006;73:503-8.
- Tseng CC, Huang KT, Chen YC, Wang CC, Liu SF, Tu ML, et al. Factors Predicting Ventilator Dependence in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. The Scientific World Journal 2012;2012:547241.
- Magnotti LJ, Martin A, Croce, Fabian TC. Is Ventilator-Associated Pneumonia in Trauma Patients an Epiphenomenon or a Cause of Death? Surg Infect (Larchmt) 2004;5:237-42.
- American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults; diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1711-25.
- Rumbak MJ. Pneumonia in patients who require prolonged mechanical ventilation. Microbes Infect 2005;7:275-8.
- Kollef MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? Respir Care 2005;50:714-21.
- Rosenthal VD, Guzman S, Crnich C. Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units of Argentina. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:251-5.
- Fowler RA, Flavin KE, Barr J, Weinacker AB, Parsonnet J, Gould MK. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator associated pneumonia. Chest 2003;123:835-44.
- Alp E, Guven M, Yıldız O, Aygen B, Voss A, Doganay M. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: A prospective study. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2004;3:17.
- Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. Am J of Infect Cont 2012;40:396-407.
- Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, Malpiedi PJ, Peterson KD, Pollock DA, et al. Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. Am J of Infect Cont 2013;41:1148-66.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveysanı Ağı (UHESA) Raporu Özet Veri, 2013.
- Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. Am Rev Respir Dis 1991;143:1121-9.
- Luyt CE, Chastre J, Fagon JY. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med 2004;30:844-52.
- Fagon JY. Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Crit Care 2011;15:130.
- Jun S, Chen HL, Zhu J. Diagnostic Accuracy of Clinical Pulmonary Infection Score for Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-analysis. Respir Care 2011;56:1087-94.
- Apostolopoulou E, Bakakos P, Katostaras T, Gregorakos L. Incidence and Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia in 4 Multidisciplinary Intensive Care Units in Athens, Greece. Respir Care 2003;48:681-8.
- Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, Singh A, Malik S, Khanna A. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. Indian J Crit Care Med 2011;15:96-101.
- Blot S, Kouletti D, Dimopoulos G, Martin C, Komnos A, Krueger WA, et al. and the EU-VAP Study Investigators. Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients. Crit Care Med 2014;42:601-9.
- Bonten MJM, Kollef MH, Hall JB. Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia: From Epidemiology to Patient Management. Health Care Epidemiol 2004;38:890-8.
- Uslu M, Öztürk DB, Kuşçu K, Aslan V, Gürbüz Y, Tütüncü EE, ve ark. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ventilatörle ilişkili pnömoni gelişmesine etki eden risk faktörleri. Klimik Dergisi 2010;23:83-8.
- Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, Anzueto A, Abroug F, Palizas F, et al. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. J Crit Care 2006;21:56-65.
- Agarwal R, Gupta D, Ray P, Agarwal A, Jindal S. Epidemiology, risk factors and outcome of nosocomial infections in a Respiratory Intensive Care Unit in North India. J Infect 2006;53:98-105.
- Erbay RH, Yalçın AN, Zencir M, Serin S, Atalay H. Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish university hospital's intensive care unit: A case-control study. BMC Pulm Med 2004;4:3.
- Meriç M, Willke A, Caglayan C, Toker K. Intensive care unit-acquired infections: Incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. Jpn J Infect Dis 2005;58:297-302.
- Ergin F, Kurt Azap Ö, Yapar G, Arslan H, Dikmen Ö. Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde saptanan ventilatörle ilişkili pnömoniler: İnsidans, risk faktörleri, etken dağılımı ve antibiyotik direnç paternleri. Flora 2004;9:119-24.
- Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital; risk factors and clinical outcomes. Chest 2001;120:555-61.
- Doğanay M, Ünal S, Biberöglü K. Nozokomiyal pnömoni. In: Doğanay M, Ünal S (Eds.) Hastane İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:519-30.
- Sevinç C, Şahbaz S, Uysal Ü, Kılınç O, Ellidokuz H, İtil O, ve ark. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılımı ve prognoza etkili faktörler. Tüberk Toraks 2007;55:153-9.

36. Carrilho CM, Grion CM, Bonametti AM, Medeiros EA, Matsuo T. Multivariate analysis of the factors associated with the risk of pneumonia in intensive care units. *Braz J Infect Dis* 2007;11:339-44.
37. Kundakçı A, Özkalaycı Ö, Zeyneloğlu P, Arslan H, Pirat A. Bir cerrahi yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal enfeksiyonların risk faktörleri. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2014;12:25-9.
38. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
39. Diaz O, Diaz E, Rello J. Risk factors for pneumonia in the intubated patient. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:697-705.
40. Bassi GL, Zanella A, Cressoni M, Stylianou M, Kolobow T. Following tracheal intubation, mucus flow is reversed in the semirecumbent position; possible role in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36:518-25.
41. Krein SL, Kowalski CP, Damschroder L, Forman J, Kaufman SR, Saint S. Preventing ventilator-associated pneumonia in the United States: A multicenter mixed-methods study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:933-40.
42. Aygen B. Kan ve kan ürünleri ile bulaşan enfeksiyonlar. In: Doğanay M, Ünal S (Eds.) *Hastane Enfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:855-74.
43. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, Sonnad S, Rohrbach JI, Gracias VH. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med* 2008;36:1114-8.
44. Hatipoğlu ON. Hastane kökenli pnömoni risk faktörleri. In: Arman D, Uçan ES (Eds.) *Hastane Kökenli Pnömoni ve Tedavisi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004:13-20.
45. Strausbaugh LJ. Nosocomial respiratory infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:3362-70.
46. Akın A, Esmaoğlu ÇA, Alp E, Canpolat DG. Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Derg* 2011;33:7-16.
47. Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arkan ÖA, Özgültekin A, Yalçın AN, Koksall I, et al. Device associated hospital acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INCC). *J Hosp Infect* 2007;65:251-7.
48. Sünnetçioğlu A, Karadaş S, Çeğin MB, Sünnetçioğlu M, Kanter A. Analyze of Ventilator Associated Pneumonia. *J Clin Anal Med* 2015;6:160-3.
49. Uzel S, Özşüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S. Yoğun bakım biriminde ventilatör ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klimik Dergisi* 1996;9:6-9.
50. Leblebicioğlu H, Nas Y, Günaydın M, Saniç A, Akçam Z. Yoğun bakım servisindeki hastalardan izole edilen gram-negatif patojenlerin beta-laktam antibiyotiklere direnç durumu. *Klimik Dergisi* 1996;9:10-2.
51. Aybar M, Topeli A. Dahili yoğun bakım ünitesinde ventilatör ilişkili pnömoni epidemiyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001;1:41-6.
52. Karacan O, Altaş O, Savaş Ş, Akçay Ş, Çelik N, Öner Eyüboğlu F ve ark. Yoğun bakım ünitelerimizdeki alt solunum yolu enfeksiyonları; 3 yıllık analiz. *Yoğun Bakım Dergisi* 2004;4:61-8.
53. Yılmaz G, Çaylan R, Ulusoy H, Aydın K, Eciyes N, Köksall İ. Yoğun bakım ünitesinde izlenen ventilatörle ilişkili pnömonilerin değerlendirilmesi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2004;4:131-7.
54. Karaca S, Çırak K, Halilçolar H. Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında derin trakeal aspirat ve bronkoalveoler lavaj örneklerinin kantitatif kültürlerinin sonuçları ve karşılaştırılması. *Solumum* 2005;7:13-7.
55. Shaw MJ. Ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:236-41.
56. Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *Postgrad Med J* 2006;82:172-8.
57. Arısoy A, Demirkıran H, Günbatar H, Ekin S, Sertoğullarıdan B. Yoğun Bakımımızda Ölen 38 Hastanın Mortalite Nedenleri. *Van Tıp Dergisi* 2013;20:217-21.
58. Hugonnet S, Uckay I, Pittet D. Saffing level: A determinant of late-onset ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2007;11:R80.
59. Rello J, Ollendorf DA, Oster G. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-21.
60. Rocker G, Cook D, Sjökvist P, Weaver B, Finfer S, McDonald E, et al. Level of Care Study Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Clinician predictions of intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2004;32:1149-54.
61. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1249-56.
62. Cunnion KM, Weber D J, Broadhead WE, Hanson LC, Pieper CF, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia; comparing adult critical-care populations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:158-62.



Zehra Baykal Tatal,  
Esra Özayar,  
İrfan Kenan,  
Münire Babayigit,  
Mehmet Şirin Gökhaner,  
Eyüp Horasanlı

## Septik Artritli Hastada Amantadin Kullanımı Sonrası Nörolojik Düzeltme: Olgu Sunumu

### Neurological Recovery after Amantadine Treatment in a Patient with Septic Arthritis: A Case Report

Geliş Tarihi/Received : 15.04.2015  
Kabul Tarihi/Accepted : 05.11.2015

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.  
ISSN: 2146-6416

Zehra Baykal Tatal, Esra Özayar, Münire Babayigit,  
Mehmet Şirin Gökhaner, Eyüp Horasanlı  
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

İrfan Kenan  
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Zehra Baykal Tatal (✉),  
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: zehrabaykal@gmail.com  
Tel.: +90 505 669 06 18

**ÖZ** Septik artrit nedeniyle takip ettiğimiz ve bilinç bozukluğu gelişen bir hastanın amantadin sülfat tedavisine yanıtını sunmayı amaçladık. Altmış yedi yaşında erkek hasta diz protezi revizyonu ameliyatı sonrası yüksek ateş, lökositoz, hipotansiyon ve organ yetmezliği bulguları nedeniyle sepsis tanısıyla yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Hasta bilinci kapanması üzerine entübe edilerek mekanik ventilatör desteğine alındı. Kemik absesi saptanan ve kültür üremelerine göre penisilin antibiyotik tedavisi verilen hastanın takibinde özellikle sağ üst ekstremitede tonik-klonik nöbeti oldu. Çekilen kranial bilgisayarlı tomografi normal olarak değerlendirildi. Antibiyotik tedavisi altında septik tablosu düzelen hastanın bilinç bozukluğu ve nöbetleri devam etti. Radyolojik incelemeleri normal sınırlarda saptanan hasta sepsis zemininde nörolojik fonksiyon bozukluğu olarak tanı aldı. Nöroloji tarafından amantadin sülfat 200 mg infüzyon şeklinde başlandı ve 6. günden itibaren bilinç durumu olumlu yönde değişen hastanın bilinci 10. günde normal sınırlara geldi. Yoğun bakıma yatışının 57. gününde servise taburcu edildi. Amantadin tedavisi koma hastalarında nörolojik iyileşmeyi hızlandırdığını ve rehabilitasyon sürecinde etkili olduğu kanısındayız.

**Anahtar Kelimeler:** Amantadin, yoğun bakım, nörolojik durum, sepsis

**SUMMARY** In this case report a patient with septic arthritis who developed impaired consciousness that responded to amantadine sulfate treatment was presented. A 67 years old male patient who had high fever, leukocytosis, hypotension, and generalized organ failure findings after knee prosthesis revision surgery was accepted to intensive care unit. Patient was intubated and connected to mechanical ventilation as he lost consciousness during non-invasive mechanical ventilation. In the follow-up he was diagnosed with bone abscess and was started penicillin according to culture results. Despite of clinical and laboratory resolving of sepsis finding, patient had tonic-clonic seizures especially on the right upper extremity with normal cranial computerized tomography findings. Septic course of the patient improved with antibiotic treatment, while impaired consciousness and seizures continued. Radiological evaluation of the patient was within normal ranges; however he was diagnosed as organic neurological dysfunction that developed secondary to sepsis. Amantadine sulfate 200 mg/day was initiated after neurology department consultation. Neurological suppression and seizures started to improve after the 6<sup>th</sup> day and completely resolved after the 10<sup>th</sup> day of the treatment. Patient was discharged from intensive care unit after resolution of septic clinic after 57 days. As a result we believe that amantadine is an efficient agent in treatment of neurological patients with coma and significantly decrease rehabilitation duration.

**Keywords:** Amantadine, intensive care, neurological state, sepsis

## Giriş

Amantadin parkinson hastalığı tedavisinde de kullanılan antiviral bir ajandır. Etki mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte dopaminerjik reseptör sayısını artırıp, sinaptik aralıktan dopamin geri alımını engelleyerek ve veziküllerden dopamin sekresyonunu artırarak etki gösterdiği düşünülmektedir (1). Amantadin kullanımının sağkalım ile olan olumlu ilişkisinin semptomatik etkisine, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistik etkinliğine ya da dopaminerjik etkileri sonucu ortaya çıkan nöroprotektif özelliklerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (2). Ülkemizde ticari kullanım için amantadin sülfat preparatları bulunmaktadır. Bu olgu sunumunda septik artrit nedeniyle takip ettiğimiz ve bilinç bozukluğu gelişen hastanın nörolojik durumunun amantadin sülfat tedavisine verdiği yanıtını sunmayı amaçladık.

## Olgu Sunumu

Altmış yedi yaşında erkek hasta toplam sol diz protezi revizyonu ameliyatı planıyla ortopedi bölümüne hastaneye yatırılmıştı. Özgeçmişinde diyabet, hipertansiyon ve mitral kapak replasmanı olan hasta düzenli olarak amiodaron, spironalakton, furosemid ve warfarin kullanmaktaydı. Hastanın cerrahisi başarılı olarak gerçekleştirilmiş olmasına rağmen cerrahi sonrası 2. günde ateş yüksekliği gelişmesi üzerine enfeksiyon hastalıkları bölümünün önerisiyle ampirik olarak meropenem tedavisi başlanmış. Laboratuvar tetkiklerinde uluslararası normalleştirilmiş oran (UNO) 20,41, protrombin zamanı (PTZ) 243 sn, aktive parsiyel tromboplastin (APT) zamanı 200,4 sn olan hastaya toplam 4 ünite taze donmuş plazma replasmanı yapılmış. İzleminde genel durumunda bozulma ve solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine yoğun bakım ünitesine (YBÜ) ekstübe şekilde kabul edilen hastanın kabul esnasında bilinci letarjik idi. Glasgow koma skalası 14, akut fizyoloji ve kronik sağlık II skoru 20, ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru 12 olarak saptandı. Solunum sistemi muayenesinde bilateral orta bazal alanlarda krepitan raller mevcut, kalp hızı 73 atım/dakika, kan basıncı 175/68 mmHg, periferik oksijen satürasyonu %96, vücut ısısı 36,7 °C idi. Arteriyel kan gazında pO<sub>2</sub> 82 mmHg, pCO<sub>2</sub> 37,9 mmHg, pH 7,42, bikarbonat 24,6 mmol/L olarak ölçüldü. Laboratuvar tetkiklerinde kan üre azotu 80 mg/dL, kreatinin 2,45 mg/dL, aspartat transaminaz (AST) 921 U/L, alanin transaminaz (ALT) 1,130 U/L, toplam bilirubin 4,6 mg/dL, direkt bilirubin 2,5 mg/dL, hemoglobin 8,5 g/dL, trombosit 196 x10<sup>3</sup>/µL saptandı. Yollanan kontrol PTZ: 41 sn, UNO: 3,57, APT: 45,3 sn olduğu tespit edildi. Aynı gün içinde hastaya 3'ü taze donmuş replasmanı daha yapıldı. Noninvasiv ventilasyon uygulanan hastanın aynı gün

içindeki izleminde bilincinin kapanması üzerine entübe edilerek mekanik ventilatör desteğine alındı. Enteral beslenme başlandı. Bilinç bozukluğu nedeniyle çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) normal olarak değerlendirildi. YBÜ kabulünün 2. gününde vücut ısısının 38,2 °C olması ve fizik muayenesinde hastanın cerrahi yapılmış olan sol dizinde ısı artışı, kızarıklık ve ödem tespit edilmesi üzerine enfeksiyon hastalıklarının önerisiyle septik artrit ön tanısıyla meropenem stoplanarak teikoplanin ve imipenem tedavisi başlandı. Alınan intraartiküler sıvı örneğinin pürülan vasıfta olduğu görüldü. Hasta ortopedi tarafından acil operasyona alındı. Femurda bir tibiada iki adet kemik apsesi tespit edildi. Hastanın aynı gün içinde bakılan kan lökosit değerlerinin 20x10<sup>3</sup>/µL saptanması, kan basınçlarının düşük (ortalama 80/40 mmHg) ve vücut sıcaklığının yüksek olması, bilinç bozukluğu ve böbrek-karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliklerin devam etmesi de göz önüne alınarak hastanın organ yetmezliğinin eşlik ettiği sepsis/septik şok tablosunda olduğu kabul edildi. Antibiyotik tedavisinin 2. gününde kültür sonuçlarında penisilin duyarlı Beta Hemolitik Streptococcus ürettiği saptanması üzerine antibiyotik tedavisi sadece kristalize penisilin olacak şekilde düzenlendi. Takibinde YBÜ yatışının 3. gününde özellikle sağ üst ekstremitede belirgin olan tonik-klonik nöbeti oldu. Çekilen kontrol kraniyal BT'de değişiklik olmaması üzerine hastanın bilinç bozukluğunun ve nöbetlerinin organik kökenli olduğu, mevcut septik tablosuna bağlı olabileceği düşünülerek nöroloji bölümü tarafından Levetirasetam (Keppra®) tedavisi başlandı. Penisilin tedavisine başlanmasını takip eden 5. günden itibaren hastanın vücut sıcaklığı, kan basıncı ve lökosit düzeyleri normal sınırlara geriledi. Hastanın AST ve ALT değerleri progresif olarak düzelderken kreatinin değerleri 1,5 mg/dL düzeyine kadar geriledi. Ancak klinik ve laboratuvar düzelmeye rağmen hastanın bilincinde düzelmeye olmadığından solunum desteğine devam edildi. YBÜ yatışının 10. gününde perkütan trakeotomi açıldı. Hastanın bilinci kapalı olması ve nöbetlerinin tekrarlaması nedeniyle tedavisine klonazepam (Rivotril®) eklendi. Kontrol kraniyal tomografisinde bilinç durumunu açıklayacak aktif patoloji saptanmadı. Nonkonvulsif durum ihtimalini değerlendirmek amacıyla elektroensafolografisi (EEG) yapılması planlanmasına rağmen hastanemizde teknik olarak yoğun bakım koşullarında EEG yapılamadığından bu işlem gerçekleştirilemedi. Aralıklı olarak sürekli pozitif hava yolu basıncı modunda izlenen hastaya nöroloji tarafından amantadin sülfat (PK-Merz®) 200 mg 3 saatlik infüzyon şeklinde başlandı. Tedavinin 6. gününde hastanın bilinç durumunda düzelmeye başladığı gözlemlenerek tablet forma geçildi ve 10. gününde ise hastanın bilinci tamamen açılarak normal sınırlara geldi. Bilincinin açılmasını takiben genel durumu hızla düzelen hasta oral alıma başladı ve mobilize edildi. Yoğun bakıma yatışının 57. gününde ortopedi

servisine taburcu edildi. Servis takiplerinde trakeotomisi kapatılan hastanın antibiyotik ve amantadin tedavisi kesilerek taburcu edildi. Taburculuktan 2 ay sonra hasta ile görüşülerek günlük aktivitesine devam ettiği öğrenildi.

## Tartışma

Bu sunumumuzda septik artritte ikincil gelişen organ yetmezliğinin eşlik ettiği bir sepsis/septik şok hastasında başka şekilde açıklanamayan bilinç bozukluğunun amantadin tedavisi sonrasında düzeldiği bir olguyu paylaşmayı amaçladık. Hastamızın kültür sonuçlarına göre düzenlenen uygun antibiyotik tedavisini takiben sepsis ve organ yetmezliği tablosunun hızla düzeldiği fakat bilinç durumunda düzelme olmadığı görülmektedir. Yapılan beyin radyolojik değerlendirmesi sonucunda ise akut bir mekanik patoloji saptanmamıştır. Bu sonuçlara dayanarak organik sebeplere bağlı olduğu düşünülen bilinç bozukluğunun 6 günlük amantadin tedavisini takiben düzelmeye başladığı görülmüştür.

Amantadin bilinç bozukluğu nedeniyle takip edilen nörorehabilitasyon sürecindeki hastalar için en sık kullanılan ilaçlardan biridir (3). L-glutamat sinir santral sinir sisteminde bulunan uyarıcı bir nörotransmitterdir. NMDA reseptörü, L-glutamat reseptörünün önemli bir bölümünü kapsamaktadır (4). Amantadin, glutamat antagonistik etki göstererek postsinaptik membranda inhibisyon sağlamakta ve uyanıklığı arttırmaktadır (5). Bu nedenle Parkinson hastalığı, travmatik beyin hasarı, hipoksik iskemik ensefalopati, postoperatif dönemde uyanıklık ve emosyonel fonksiyonları arttırmak için kullanılmaktadır (6).

Amantadinin klinik olarak bilinç bozukluğu olan hastalarda ilk kullanımı 1988 yılındadır. Chandler ve ark. (7) akut travmatik beyin hasarına bağlı agresyon ve ajitasyonu olan iki hastada amantadin başlanmasını takip eden sürede belirgin klinik düzelme gözlemişlerdir. Bir yıl sonra yine aynı ekip tarafından yapılan bir prospektif çalışmada 30 hastadan 14’de belirgin 5’de ise yan etkilere rağmen kabul edilebilir düzeyde olumlu düzelme gözlenmiştir (8). Bu ilk gözlemsel çalışmaların ardından standardize edilmiş yöntemler kullanarak yapılan çalışmalar başlamıştır. Örneğin Saniova ve ark. (9) 74 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada amantadin tedavisi alanlarda almayanlara göre Glasgow skalasında belirgin düzelme ve daha düşük ölüm hızları (%51 vs %6) rapor etmişlerdir. Giacino ve ark. (3) travmatik beyin hasarı olan hastalarda fonksiyonel iyileşme üzerinde amantadin ve plasebo etkisini karşılaştırmışlar ve çalışma sonucunda amantadinin bilişsel ve fonksiyonel faaliyetlerin iyileşme hızını arttırdığını rapor etmişlerdir. Sawyer ve ark. (10) benzer şekilde yine travmatik beyin hasarı olan hastalarda uyanıklık ve algının

arttırılması amacıyla yapılmış çalışmaları incelemişler ve 200-400 mg/gün amantadin tedavisinin etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Nickels ve ark.’da (11) travmatik beyin hasarı olan hastalarda amantadin uygulamasının nörolojik iyileşme üzerinde faydalı olduğunu belirtmişlerdir.

Amantadin sadece travmatik beyin hasarlı hastalarda değil herhangi bir sebebe bağlı olarak bilinç sorunu yaşayan hastalarda da denenmekte olan bir ilaçtır. Örneğin Ory-Magne ve ark.’nın (12) yapmış olduğu “Amantadine for dyskinesia” adlı çalışmada Parkinson hastalığı ve levo-dopa bağımlı diskinezi hastalarında amantadin tedavisinin uzun dönem etkilerini araştırmışlar. Bu çok merkezli çalışmanın sonuçlarına göre ilacın kronik yorgunluk ve apati üzerine etkili olduğunu saptamışlardır. Ayrıca amantadinin antiapatik etkisi hastalardan alınan bilgilerle uyumlu olmamakla birlikte bakıcıların verdiği bilgilere dayanılarak tespit edildiği belirtilmiştir.

Aksu ve ark. (6) beyin omurilik sıvı kültüründe üreme tespit edilmemiş, çekilen radyolojik görüntülerde bir patoloji saptanmamış ve bilinç durumu uygulanan antibiyotik tedavilerine rağmen düzelmemiş meningoensefalit ön tanılı bir hastaya 200 mg/gün amantadin tedavisi uygulamış, 3. günde hastanın bilinç durumunun düzeldiğini ve Glasgow koma skorunun 7’den 10’a yükseldiğini gözlemişlerdir. Olgumuzda bilinç durumundaki düzelme 6 günlük tedavi sonrasında başlamış olup 10. günde tam düzelme gözlenmiştir.

Yoğun bakım koşullarında nöbeti takiben bilinci açılmayan hastalarda kasılsız epileptik durum (nonkonvulsif status epileptikus) tanısının mutlaka akla gelmesi gerekmektedir. Bu tablo öncelikle kronik epilepsisi olan hastalarda tanımlanmış olsa da daha önce epilepsi öyküsü olmayan yoğun bakım hastalarında da gözlenebileceği bilinmektedir. Tanı bilinci kapalı olan ve yapılan EEG’de klinik nöbet gözlenmeksizin nöbeti destekleyen elektriksel ve iktal aktivite gözlenmesiyle konulabilmektedir (13). Hastamızda olası tanılardan birisi olmasına rağmen hastanemizde yoğun bakım koşullarında EEG yapılamadığından bu tanının kesin olarak ekarte edilemediği akılda tutulmalıdır.

## Sonuç

Amantadin tedavisi koma hastalarında nörolojik iyileşmeyi hızlandırdığını ve rehabilitasyon sürecinde etkili olduğu kanısındayız. Bununla birlikte amantadinin nörolojik durum üzerine etkisi ile ilgili daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Etik

*Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.*



## Yazarlık Katkıları

*Medikal Uygulama: Zehra Baykal Total, Esra Özayar, İrfan Kenan, Konsept: Zehra Baykal Total, Esra Özayar, İrfan Kenan, Dizayn: Eyüp Horasanlı, Veri Toplama veya İşleme: Zehra Baykal Total, Analiz veya Yorumlama: Münire Babayiğit,*

*Literatür Arama: Mehmet Şirin Gökhaner, Yazan: Zehra Baykal Total, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu olgu sunumu ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Bu olgu sunumumuz için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.*

## Kaynaklar

- Horváth K, Aschermann Z, Komoly S, Kovács A, Kovács N. Treatment of tardive syndromes. *Psychiatr Hung* 2014;29:214-4.
- Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE, Offord KP, Schroeder DR, Ho MM, et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:1551-6.
- Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, Kalmar K, Childs N, Khademi A, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012;366:819-26.
- Atila S, Alagöz ZA. Roles of NMDA receptor antagonists in neuropathic pain. *J Fac Pharm* 2010;39:51-68.
- Saniova B, Drobny M, Kneslova L, Minarik M. The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulphate. *J Neurol Transm (Vienna)* 2004;111:511-4.
- Aksu NM, Şenlikçi H, Akkaş M, Özmen MM. The neurological improvement of a patient after amantadine infusion. *JAEMCR* 2013;4:161-3.
- Chandler MC, Barnhill JL, Gualtieri CT. Amantadine for the agitated head injury patient. *Brain Inj* 1988;2:309-11.
- Gualtieri T, Chandler M, Coons TB, Brown LT. Amantadine: A new clinical profile for traumatic brain injury. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:258-70.
- Saniova B, Drobny M, Kneslova L, Minarik M. The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulphate. *J Neural Transm (Vienna)* 2004;111:511-4.
- Sawyer E, Mauro LS, Ohlinger MJ. Amantadine enhancement of arousal and cognition after traumatic brain injury. *Ann Pharmacother* 2008;42:247-52.
- Nickels JL, Schneider WN, Dombovy ML, Wong TM. Clinical use of amantadine in brain injury rehabilitation. *Brain Inj* 1994;8:709-18.
- Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, Bonnet AM, Brefel-Courbon C, Damier P, et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: The AMANDYSK trial. *Neurology* 2014;82:300-7.
- Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalographic criteria for nonconvulsive status epilepticus; synopsis and comprehensive survey. *Epilepsia* 2012;53(Suppl 3):1-51.



Mehmet Akif Yazar,  
Aytuna Kuzucuoğlu,  
Mehmet Barış Açıkgöz

## Yoğun Bakım Ünitesinde İnvaziv Pulmoner Aspergillozis Olgusu

### Invasive Pulmonary Aspergillosis in the Intensive Care Unit: A Case Report

Geliş Tarihi/Received : 06.08.2015

Kabul Tarihi/Accepted : 11.09.2015

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.  
ISSN: 2146-6416

Mehmet Akif Yazar, Aytuna Kuzucuoğlu,  
Mehmet Barış Açıkgöz  
Nevşehir Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Nevşehir, Türkiye

Mehmet Akif Yazar (✉),  
Nevşehir Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Nevşehir, Türkiye

E-posta: makifyazar@hotmail.com

Tel.: +90 505 566 57 58

**ÖZ** İnvaziv pulmoner aspergilloz (İPA) yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) nadir görülen bir enfeksiyondur. Bu olguda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) nedeniyle YBÜ'de takip edilen bir hastada karşılaşılan İPA olgusunu tartışmayı amaçladık. KOAH tanısı olan 58 yaşındaki hasta, YBÜ' müze solunum yetmezliği nedeniyle yatırıldı. Hastanın öyküsünde KOAH dışında ek bir hastalığı yoktu. Radyolojik incelemelerinde direkt akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltratlar, toraks tomografisinde yaygın infiltratif görünüm mevcuttu. Alınan bronkoalveolar lavaj kültüründe aspergillus üredi ve tedaviye kaspofungin eklendi. Tedavisinin 12. gününde kontrol radyolojik görüntüleme sonuçlarının düzeldiği ve kontrol amaçlı kültürlerinde üreme olmadığı gözlemlendi. Fungal enfeksiyonlar, son yıllarda immünsuprese olmayan ve yoğun bakımda yatan, kritik hastalarda giderek artan oranda enfeksiyon etkeni olarak saptanmaya başlamıştır. İPA olgularında malign hastalıklar ve immünsupresif sitostatik tedaviler dışında; diyabet, malnutrisyon, steroid kullanımı, üremi, karaciğer sirozu ve KOAH gibi altta yatan hastalıklar risk oluşturabilir. Bizim hastamızın KOAH dışında ek bir hastalık olmayıp, uzun süreli steroid kullanımı öyküsü mevcuttu. Yoğun bakım hastalarında kortikosteroid tedavisi, oldukça sık olarak kullanılmaktadır. Kronik akciğer hastalığı olan hastalarda, düşük dozda ve kısa süreli olsada, steroid tedavisi İPA açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu hasta grubunda belirti ve bulgular atipik olduğundan İPA tanısını erken dönemde koyabilmek oldukça zordur. Hastamızın erken dönemde alınan trakeal aspirat kültüründe aspergillus üremesi, hastalığın tedavisine erken başlanmasını sağlamıştır. Geniş çaplı çalışmalar olmamakla birlikte, başka ek hastalığı bulunmayan, YBÜ'lerine KOAH alevlenmesi ile yatırılan ve steroid tedavisi alan hastalarda da İPA gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Aspergillozis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, steroid

**SUMMARY** Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is an infection rarely seen in intensive care units (ICU). We aimed to discuss the case of IPA found in a patient followed up in our ICU due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A 58-year old patient diagnosed with COPD has been admitted to our ICU due to respiratory failure. There were not any other diseases except from COPD. In his radiological imaging there were diffuse bilateral infiltrates in the chest X-ray and diffuse infiltration in the thorax tomography. Aspergillus spp was isolated in the bronchoalveolar lavage sample from patient and caspofungin was added to the treatment. On the 12<sup>th</sup> day of the treatment, it was observed that the results of the control radiological imaging became normal and there was no isolation in the control cultures. In recent years, fungal infections have been determined at an increasing rate in the patients who are not immunosuppressed and hospitalized in ICU. In the IPA cases, it has been shown that such underlying causes as diabetes, malnutrition, use of steroid, uremia, cirrhosis and COPD may create risk. Our patient did not have other disease except from COPD and there was a story of prolonged using of steroid. Steroids are quite frequently used in the ICUs. In the patients with chronic pulmonary diseases, even if it is low dose and short-term, the treatment of steroid is accepted as a risk factor in terms of IPA. Since signs and symptoms are atypical in this group of patients, it is rather difficult to diagnose IPA in the short term. The isolation of aspergillus in our patient's tracheal aspirate taken earlier enabled us to start the treatment early. Although there are not comprehensive studies, it should be kept in mind that IPA may develop in the patients who is using long-term steroid, is admitted to the ICUs due to COPD exacerbations without any other disease.

**Keywords:** Aspergillozis, chronic obstructive pulmonary disease, steroid

## Giriş

İnvaziv fungal enfeksiyonlar, son yıllarda immünsuprese olmayan ve yoğun bakımda yatan, kritik hastalarda giderek artan oranda enfeksiyon etkeni olarak saptanmaya başlamıştır (1). Yoğun bakım hastalarında aspergillus türleri nadir görülmesine rağmen giderek artan sıklıkta enfeksiyon etkeni olarak saptanmaktadır. Altta yatan hastalığa bağlı olarak konak direncinde düşme, nötropeni, kortikosteroid ve diğer immünsupresif ajanların kullanımı invaziv enfeksiyon için kolaylaştırıcı faktörlerdir. Aspergillus türleri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve/veya sigara tiryakilerinde olduğu kadar sağlıklı bireylerin de solunum yollarında hiçbir invazyon göstermeden kolonize olabilmektedirler.

Akut invaziv pulmoner aspergillozda (İPA) ise akciğer parankiminde invazyon mevcut olup genellikle ağır immünsüpresyonda meydana gelir. Ancak son yıllardaki araştırmalar İPA olgularında malign hastalıklar ve immünsüpresif sitostatik tedaviler dışında; diyabet, malnutrisyon, steroid kullanımı, üremi, karaciğer sirozu ve KOAH gibi altta yatan hastalıkların da risk oluşturabildiği gösterilmiştir (2). Biz bu olgumuzda KOAH nedeniyle yoğun bakım ünitemizde (YBÜ) takip edilen bir hastada karşılaşılan İPA olgusunu tartışmayı amaçladık.

## Olgu Sunumu

Beş yıl önce KOAH tanısı konan 58 yaşındaki erkek hasta, YBÜ'müze solunum yetmezliği nedeniyle yatırıldı. Hastanın öyküsünde KOAH dışında ek bir hastalığı yoktu. Daha öncesinde bir kez YBÜ'ye yatış öyküsü mevcuttu. İlaç olarak KOAH hastalığına yönelik bronkodilatatör,  $\beta$ -mimetik ve uzun süre steroid kullanımı vardı. Hasta YBÜ'ye yatışının ilk günü ciddi solunum yetmezliği nedeniyle entübe edildi. Tedavi için levofloksasin 750 mg.gün<sup>-1</sup> (ampirik), metilprednizolon 40 mg.gün<sup>-1</sup>, salbutamol-ipratropium inhaler 600  $\mu$ g.gün<sup>-1</sup> ve budesonid 400  $\mu$ g.gün<sup>-1</sup> başlandı. Yapılan radyolojik incelemelerinde direkt akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltratlar, toraks tomografisinde bronkoalveolar dallanmada artış ve yaygın infiltratif görünüm mevcuttu (Resim 1, 2). Hastanın alınan bronkoalveolar lavaj kültüründe Aspergillus üredi ve yatışının 3. gününde tedaviye Kaspofungin flakon 50 mg.gün<sup>-1</sup> eklendi. Tedavi 14 güne tamamlandı. Tedavisinin 12. gününde kontrol radyolojik görüntüleme sonuçlarının düzeldiği gözlemlendi ve mekanik ventilatörden ayrılarak ekstübe edildi. Kontrol amaçlı kültürlerinde üreme olmayan hastanın genel durumunun da düzelmesi üzerine göğüs hastalıkları servisine transfer edildi.

## Tartışma

Son yıllarda nötropenik olmayan YBÜ hasta grubunda da İPA insidansında artış gözlenmektedir (3). İPA olgularında malign hastalıklar ve immünsupresif sitostatik tedaviler dışında; diyabet, malnutrisyon, steroid kullanımı, üremi, karaciğer sirozu ve KOAH gibi altta yatan hastalıkların da risk oluşturabildiği gösterilmiştir (2). Bizim hastamızın



Resim 1. Olguya ait direkt akciğer grafisi



Resim 2. Olguya ait akciğer tomografi kesiti

KOAH dışında ek bir hastalığı olmayıp, uzun süreli steroid kullanımı öyküsü mevcuttur. Ek bir hastalığın olmayışı ve KOAH tedavisine yönelik uzun süreli steroid içeren ilaç kullanımının bu tür hastaların fungal enfeksiyonlara yatkınlığı artırabileceğini düşündük. Ayrıca yoğun bakım hastalarında kortikosteroid tedavisi, oldukça sık olarak kullanılmaktadır. Altta yatan kronik akciğer hastalığı olan hastalarda, düşük dozda ve kısa süreli de olsa, steroid tedavisi İPA açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Steroidin doku makrofajlarının konisidal etkisini ve monosit aracılı fungal hif hasarını önlediği ve in-vitro olarak aspergillus fumigatusun üremesini arttığı gösterilmiştir (4,5). Olgumuz 1 ay önce yine KOAH alevlenmesi nedeniyle 10 gün YBÜ'sünde kalmış, bu dönemde steroid tedavisi almıştır. Bu hasta grubunda belirtiler ve bulgular atipik olduğundan İPA tanısını erken dönemde koyabilmek oldukça zordur (2). Özellikle nötropenik olmayan hastalarda fungal enfeksiyonların akla gelmemesi tanıyı daha da geciktirebilmektedir. Nötropenik ve ciddi immünyüpresif hastalarda, düz akciğer grafilerinde herhangi bir değişiklik olmasa bile bilgisayarlı tomografi (BT) önemli bir tanı aracıdır. Yine toraks BT'sinde bir nodül veya infiltratı çevreleyen puslu görüntü yani halo işareti, anjiyoinvaziv mikroorganizmalar açısından spesifiktir ve uzamış nötropeni durumunda invaziv aspergillozu kuvvetle destekler. Ancak yoğun bakım hastalarında akciğerdeki bu görüntüler, ventilatörle ilişkili pnömoniler, ateletaziler ve ventilatöre bağlı hastalarda oluşabilen plevral sıvı gibi nedenlerle patognomonik değildir. Yoğun bakım hastalarında aspergilloz için uyarıcı olan hava hila belirtisi veya halo işareti gibi bulgular ancak %5 civarında saptanmıştır (2). Bizim hastamızın düz akciğer grafisinde bilateral hiler dolgunluk, sağ akciğer majör fissür komşuluğunda, bilateral orta ve alt zonlarda yaygın infiltratif görünüm mevcuttu. Bu görünümle yoğun bakım hastalarına has görüntüler de olabileceği için İPA'ya ait patognomonik bulgular maskelenmiş olabilir.

Pozitif aspergillus kültürüyle birlikte hava yolunda ülserasyonların veya pseudo membranların görülmesi tanıyı destekler ve tedavi başlanmasını gerektirir. Yine solunum örneklerinin mikroskopik incelemesinde septalı hiflerin görülmesinin kolonizasyondan çok invazyon lehine olduğu öne sürülmektedir. Nötropenik olmayan hastada pozitif kültürün yanı sıra alınan örneklerde mikroskopik olarak septalı hif görülmesi tanıyı desteklemektedir. İPA'da ilk seçenek olarak vorikonazol tedavisi önerilmektedir (6). Ayrıca İPA tedavisinde amfoterisin B, kaspofungin, posakonazol klinik etkinliği gösterilmiş antifungal ajanlardır. Ancak çalışmaların büyük çoğunluğu nötropenik hematolojik malignitesi olan hastalarda yapılmış ve bu çalışmalarda organ yetmezliği (karaciğer, böbrek, kalp) olanlar dışarıda bırakılmıştır. Oysa yoğun bakım hastaları organ yetmezliği olan, çok sayıda ilaç

kullanan hastalardır. Antifungal ilaçların bu hasta grubundaki farmakokinetiği, YBÜ'de kullanılan ilaçlarla olan etkileşimleri ve ilaç yan etkilerinin nasıl belirleneceğine ilişkin yeterli klinik veri bulunmamaktadır (4). Hastamızın erken dönemde alınan trakeal aspirat kültüründe aspergillus üremesi, hastalığın tedavisine erken başlanmasını sağlamıştır. Hastamızda tedaviye eklenen kapsfungin 12. gününde kontrol trakeal aspirat kültüründe üreme olmadı ve radyolojik görüntülemeler normale döndü. Hastanın kliniğinin de düzelmesi üzerine hasta ekstübe edilip mekanik ventilatörden ayrıldı.

### Sonuç

Günümüzde YBÜ'de invaziv fungal enfeksiyonlar artış göstermektedir. Yapılan çalışmalarda YBÜ hastalarında İPA'nın mortalite ve morbiditesinin yüksek olduğu belirlenmiştir (7). Gözlenen bu yüksek mortalitede klinik bulgu ve belirtilerin non-spesifik olması nedeniyle tanıya yönelik incelemede geç kalınmasının payı olduğu kadar, duyarlı ve hızlı tanı testlerinin olmayışının da rolü olduğu düşünülmektedir. İPA'ya bağlı mortalitenin azaltılması, klinisyenlerin öncelikle bu enfeksiyonun farkında olması ve gerekli tanı/tedavi girişimlerini zaman yitirmeden başlatması ile mümkün olabilir. Geniş çaplı çalışmaların olmaması nedeniyle, başka ek hastalığı bulunmayan, YBÜ'lerine KOAH alevlenmesi ile yatırılan ve steroid tedavisi alan hastalarda İPA gelişebileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

### Etik

*Hasta Onayı: Hasta yoğun bakım ünitesinde yattığı esnada hastanın birinci derece yakınından bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.*

### Yazarlık Katkıları

*Medikal Uygulama: Mehmet Akif Yazar, Mehmet Barış Açıkgöz, Konsept: Mehmet Akif Yazar, Aytuna Kuzucuoğlu, Mehmet Barış Açıkgöz, Dizayn: Mehmet Akif Yazar, Veri Toplama veya İşleme: Mehmet Akif Yazar, Analiz veya Yorumlama: Mehmet Akif Yazar, Mehmet Barış Açıkgöz, Literatür Arama: Mehmet Akif Yazar, Yazan: Mehmet Akif Yazar, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.*

## Kaynaklar

1. De Pauw BE. Increasing fungal infections in the intensive care unit. *Surg Infect* 2006;7(Suppl 2):93-6.
2. Yapar N. Yoğun Bakımda Aspergilloz. *Bamçağ Bülteni*, Ekim 2011;2:D47-50.
3. Timurkaynak F. Yoğun Bakımda Aspergilloz. *ANKEM Derg* 2011;25(Ek 2):167-8.
4. Ader F, Nseir S, Le Berre R, Leroy S, Tillie-Leblond I, Marquette CH, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: An emerging fungal pathogen, *Clin Microbiol Infect* 2005;11:427-9.
5. Diamond RD. Inhibition of monocyte-mediated damage to fungal hyphae by steroid hormones. *J Infect Dis* 1983;147:160.
6. Maris C, Martin B, Creteur J, Rimmelink M, Piagnerelli M, Salmon I, et al. Comparison of clinical and post-mortem findings in intensive care unit patients. *Virchows Arch* 2007;450:329-33.
7. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:621-5.