Özlem Soyer,
Meryem Yavuz Van Giersbergen

Endotrakeal Tüp Kaf Basıncı Kontrolünün Mikroaspirasyon ve Ventilatör İlişkili Pnömoni Gelişimine Etkisi: Sistematiik İnceleme

The Effect of Endotracheal Tube Cuff Pressure Control on the Development of Microaspiration and Ventilator-Associated Pneumonia: Systematic Review

Geliş Tarihi/Received : 12.04.2019
Kabul Tarihi/Accepted : 27.09.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayınlanmıştır.

Özlem Soyer
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık
Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Anabilim Dalı,
Afyonkarahisar, Türkiye

Meryem Yavuz Van Giersbergen
Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi
Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Dr. Özlem Soyer (✉),
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık
Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Anabilim Dalı,
Afyonkarahisar, Türkiye

E-posta : ozlemm_soyer@hotmail.com

Tel. : +90 553 485 38 71

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-9272-2400

ÖZ Amaç: Endotrakeal tüp kaf basıncı kontrolünün mikroaspirasyon ve ventilatör ilişkili pnömoni gelişimine etkisi araştıran çalışmaların incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Sistematiik İnceleme ve Meta Analiz için Tercih Edilen Raporlama Maddeleri - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses-PRISMA kontrol listesi kullanarak oluşturuldu. Elektronik veri tabanlarından, Medline/PUBMED, Scopus, Cochrane Library ve Google Akademik taranarak Eylül 2018 öncesi yayınlanmış çalışmalar tarandı. Arama sonucunda 1311 çalışmaya ulaşıldı. Uygunluk ve dışlanma kriterleri gözden geçirildikten sonra yedi deneysel/yarı deneysel çalışma dahil edildi. Çalışmalar, metodolojik kalite açısından Türkçe Joanna Briggs Enstitüsü MASTARI Deneysel ve Yarı Deneysel Araştırmalar Kontrol Listesi ile değerlendirildi.

Bulgular: Bir çalışmada herhangi bir kontrol yöntemi kullanılmamasına karşı aralıklı kontrol yöntemi, bir başka çalışmada pilot balon parmak palpasyonu kontrol yöntemine karşı aralıklı kontrol yöntemi ve beş çalışmada ise aralıklı kontrol yöntemine karşı sürekli kontrol yöntemi karşılaştırıldı. Çalışmaların metodolojik kalite değerlendirmeleri sonucunda, en düşük puanın beş, en yüksek puanın da dokuz olduğu belirlendi. Çalışmalarda en sık olarak aralıklı ve sürekli endotrakeal tüp kaf basıncı kontrol yönteminin karşılaştırıldığı belirlendi. Mikroaspirasyon insidansı, üç çalışmada %18 ile %80 arasında, ventilatör ilişkili pnömoni insidansı ise, beş çalışmada %2,7 ile %67,7 arasında bulundu.

Sonuç: Herhangi bir endotrakeal tüp kaf basıncı kontrol yöntemi kullanılmadığında mikroaspirasyon ve ventilatör ilişkili pnömoni görülme insidansının arttığı, kullanılan yöntemlerin birbirine göre üstünlüklerinin olduğu ve çalışmalarda mikroaspirasyon ve ventilatör ilişkili pnömoniyi önlemek amacıyla sürekli endotrakeal tüp kaf basıncı kontrol yönteminin önerildiği görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemşirelik, Kaf Basıncı, Mikroaspirasyon, Ventilatör İlişkili Pnömoni, Yoğun Bakım

ABSTRACT xObjective: To investigate the effect of endotracheal tube cuff pressure control on microaspiration and ventilator-associated pneumonia.

Materials and Methods: This study was created by using the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta Analysis - Meta Analyzer-PRISMA checklist. Among the electronic databases, Medline/PUBMED, Scopus, Cochrane Library and Google Scholar were scanned for articles published before September 2018 and 1311 studies were reached. After reviewing the eligibility and exclusion criteria, seven experimental/quasi-experimental studies were included. The studies were evaluated with the Turkish Joanna Briggs Institute-Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (JBI-MASTARI) Critical Appraisal Checklist in terms of methodological quality.

Results: In one study, intermittent control method was used to avoid using any control method and intermittent control method was used despite pilot balloon finger palpation control method in another study. As a result of the methodological quality evaluations of the studies, the lowest score was five and the highest score was nine. It was determined that intermittent and continuous endotracheal tube cuff pressure control method was the most frequently used method in the

studies. The incidence of microaspiration was 18% to 80% in three studies, and the incidence of ventilator-associated pneumonia was 2.7% to 67.7% in five studies.

Conclusion: When the endotracheal tube cuff pressure control method is not used, it is seen that the incidence of microaspiration and ventilator-associated pneumonia increases, the methods used are superior to each other, and continuous endotracheal tube cuff pressure control method is recommended to prevent microaspiration and ventilator associated pneumonia.

Keywords: Nursing, Cuff Pressure, Microaspiration, Ventilator Associated Pneumonia, Intensive Care.

Giriş

Solunumu deprese kritik hastaların tedavisinde ilk yapılacak olan girişim, en kısa sürede hava yolunu güvenlik altına alarak hastanın solunumunu desteklemektir. Bu nedenle endotrakeal entübasyon, yoğun bakımlarda en sık kullanılan güvenli yapay hava yolu yöntemidir (1–4).

Yoğun bakımlarda mekanik ventilatör ile solunum desteği alan hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) en sık rastlanan sağlık bakımı ile ilişkili akciğer parankim dokusunun enfeksiyonudur (5,6). Endotrakeal entübasyondan sonraki birkaç saat içinde patojenik mikroorganizmalar, orofaringeal mukozayı, diş plakasını, mideyi ve sinüsleri kolonize eder ve bununla birlikte mikrobiyolojik olarak kontamine olan bu subglottik sekresyonlar endotrakeal tüp (ET) kafı üzerinde birikir (7). Kontamine orofaringeal sekresyonların alt solunum yollarına aspirasyonu ile mide içeriğinin mikroaspirasyonu, VIP'nin gelişmesindeki ilk ve en önemli patojenik yoldur (8–13).

Endotrakeal tüp aracılığı ile mekanik ventilasyon desteği sağlanan hastalarda, mide içeriği mikroaspirasyonu hastaların yaklaşık %50 ile %75'inde görülmektedir (14). En az iki gün boyunca ET aracılığı ile mekanik ventilasyon desteği alan yoğun bakım hastalarında ise VIP görülme oranı %10 ile %20 arasında değişmektedir (7). VIP hastalar için morbidite ve mortalite riskini artıran bir durumdur. VIP gelişen hastalarda mekanik ventilatöre bağlı kalma süresi ortalama 9,6 gün, yoğun bakımda kalış süresi ortalama 6,1 gün, hastanede kalış süresi ise ortalama 11,5 gün daha fazladır ve bu hastaların ortalama hastane masrafları 41,294 dolar artmaktadır (15).

Önerilen ET kaf basıncı, 20-30cmH₂O arasındadır (5). VIP'nin önlenmesinde kılavuzlarda önerilen önerilerin çoğunda, kontrol metodu veya sıklığı ne olursa olsun, ET kaf basıncının en az 20cmH₂O olması, orta düzeyde bir kanıt olarak raporlanmaktadır. VIP önlem bakım paketlerinde, ET kaf basıncının kontrolü önemli bir bileşen olarak sunulmamaktadır (6). Oysaki endotrakeal entübasyon uygulanan hastalarda yeterli ET kaf basıncı kontrolünün sağlanması, etkin pozitif basınçlı ventilasyona izin verir, mikroaspirasyon ve VIP'i önler (11).

ET kaf basıncının kontrolünde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Pilot balonunun parmak palpasyonu sıklıkla kullanılan bir yöntemlerden biridir (16). Sağlık çalışanları sıklıkla ET kaf basıncını pilot balonun üzerinden parmak palpasyonu ile tahmin eder (17). Manometre kullanılarak aralıklı ET kaf kontrolü, entübasyon yapılan hastalarda birkaç saatlik periyodik olarak manuel kontrol edilmek suretiyle gerçekleştirilir (13). Diğer bir yöntem olarak, ET kaf basıncının sürekli kontrolünü sağlamak amacıyla elektronik ya da pnömatik olmak üzere iki farklı düzenleme sistemleri kullanılmaktadır (6). Bu cihazlar ET kaf basıncını belirlenen hedef sınırlar içinde tutar (11). Son yıllarda, ET kaf basıncının sürekli kontrolü için elektronik ya da pnömatik bir güç gerektiksizin ET kaf basıncını istenen düzeyde tutan akıllı kaf yöneticisi geliştirilmiştir (18). Kullanılan bu ET kaf basıncı kontrol yöntemlerinin mikroaspirasyon ve VIP'in önlenmesinde etkisi halen çözümlenmemiş bir konudur.

Bu sistematik incelemede, yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda kullanılan ET kaf basıncı kontrolü yöntemlerinin mikroaspirasyon ve VIP gelişimine etkisinin incelendiği çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda yoğun bakım ünitelerinde kullanılan ET kaf basıncı kontrol yöntemlerinin mikroaspirasyon ve/veya VIP insidansına etkisini inceleyen çalışmaların sonuçları nedir? sorusuna yanıt arandı.

Araştırma sorularının oluşturulmasında, yapılandırılmış bir yaklaşım kullanılarak PICO yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde, P-Population/patient hastayı, I-Intervention girişimi, C-Comparison karşılaştırmayı, O-Outcome sonuç (19) ve S-Study Design çalışma tasarımı bileşenlerini (20) tanımlamaktadır. Sistematik inceleme sorusunun oluşturulmasında, popülasyon/hasta (P) konuya ilişkin incelenen çalışmaları, girişim/gösterge (I) çalışmalarda yer alan bulguların sunumu, karşılaştırma (C) çalışmalarda yer alan bulguların karşılaştırılması, sonuç (O) ise ET kaf basıncı kontrolünün mikroaspirasyon ve/veya VIP gelişimine etkisi olarak bilinen ve bilinmesi gereken çalışmaların özeti ve çalışma tasarımı (S) ise deneysel/yarı deneysel çalışmalar olarak tanımlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu sistematik inceleme, ET kaf basıncı kontrolü yöntemlerinin mikroaspirasyon ve VIP gelişimine etkisinin incelendiği çalışmaların gözden geçirilmesi amacıyla Sistematik İnceleme ve Meta Analiz için Tercih Edilen Raporlama Maddeleri - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses*-PRISMA kılavuzuna göre hazırlandı.

Araştırma Stratejisi ve Veri Kaynakları

ET kaf basınç kontrolünün mikroaspirasyon ve VIP gelişimine etkisini inceleyen tüm deneysel/yarı deneysel çalışmaların değerlendirildiği bu sistematik incelemede, ET kaf basınç kontrol yöntemlerinden, pilot balon parmak palpasyon yöntemi, manometre ile aralıklı kontrol yöntemi ve sürekli kontrol yöntemi girişimlere dahil edildi. Yapılan literatür taraması araştırmacılar tarafından yapıldı. Yıl ve dil sınırlaması olmadan Ekim 2018'den önce yayınlanan çalışmalar,

- Medline/PUBMED
- Scopus,
- Cochrane Library ve
- Google Akademik veri tabanları olmak üzere dört veri tabanında araştırıldı.

Literatür taraması bir üniversitenin erişim ağı üzerinden İngilizce ve Türkçe kombinasyonda,

- "Endotrakeal tüp-Endotracheal Tube",
- "Kaf basıncı-Cuff Pressure",
- "Mikroaspirasyon-Microaspiration",
- "Ventilatör ilişkili Pnömoni-Ventilator Associated Pneumonia",
- "Endotrakeal Tüp Kaf Basıncı Kontrolü -Endotracheal Tube Cuff Pressure Control",
- "Hemşirelik-Nursing",
- "Intensive Care-Yoğun Bakım",
- "Critical Care-Yoğun Bakım" anahtar kelimeleri kullanılarak elektronik veri tabanlarında tarandı. Yapılan tarama sonucunda 1311 çalışmaya ulaşıldı.

Dahil Edilme Kriterleri

ET kaf basınç kontrolünün VIP ve/veya mikroaspirasyon gelişimine etkisini inceleyen Ekim 2018 tarihinden önce yapılan ve Türkçe ve/veya İngilizce olarak yayınlanan,

- Yoğun bakımlar ünitelerinde mikroaspirasyon ve VIP olmaksızın ET aracılığıyla mekanik ventilasyon desteği alan 18 yaşından büyük hastaların örneklemini oluşturduğu,

- ET kaf basıncı kontrol yöntemlerinin birbiri ile karşılaştırıldığı,
- ET kaf basıncı kontrol yönteminin VIP ve/veya mikroaspirasyona etkisini inceleyen,
- Deneysel/yarı deneysel çalışmalar dahil edildi.

Dışlanma Kriterleri

ET kaf basınç kontrolünün VIP ve/veya mikroaspirasyon gelişimine etkisini inceleyen Ekim 2018 tarihinden önce yapılmış, Türkçe ve İngilizce olarak yayınlanmış,

- Yoğun bakımlarda trakeostomi aracılığı ile mekanik ventilasyon desteği alan ve/veya 18 yaşından küçük hastaların örneklemini oluşturduğu,
- Tekrarlayan çalışmalar, meta-analizler, nitel çalışmalar, derleme, sistematik derleme, patent, vaka çalışmaları, hayvan deneyleri, tezler, bildiriler, kitap ve kitap bölümleri, rehberler, raporlar ve İngilizce dışında yayınlanan çalışmalar dışlandı.

Verilerin Toplanması ve Analizi

Yapılan tarama sonucunda belirlenen 1311 çalışma incelendi. Tekrarlayan, tam metnine ulaşılmayan ve çalışmanın başlığı dışında kendisine ulaşılmayan 560 çalışma belirlendi. Bu çalışmalar çıkarıldıktan sonra uygunluk ve dışlanma kriterlerine göre 751 çalışma incelendi. Yapılan inceleme sonunda dışlanma kriterlerine uyan 615 çalışma değerlendirmeden çıkarıldı. Değerlendirilen 136 çalışmadan yedisinin yapılan çalışmanın amacına uygun olduğu tespit edildi. Çalışmanın PRISMA'ya göre akış şeması Şekil 1'de verildi.

Çalışmaya dahil edilen makalelerde yer alan veriler birinci araştırmacı tarafından standart bir veri özetleme formu geliştirilerek değerlendirildi. Veri özetleme formunda, çalışmaların ilk yazarı, yılı, örneklem sayısı ve özelliği, kullanılan ve karşılaştırılan ET kaf basıncı kontrol yöntemi, karşılaştırma verileri ve sonuçlarla ilgili bilgilere yer verildi.

Çalışmaya dahil edilen yedi çalışmanın metodolojik kalitesi Joanna Briggs Enstitüsü tarafından geliştirilen, "Nicel ve Nitel Araştırmaların Metodolojik Kalitesini Değerlendirmek İçin Kritik Değerlendirme Araçları-Meta analysis of statistics assessment and review instrument-JBI-MAStARI" aracının Türkçe'ye uyarlanan "JBI MASTARI Deneysel ve Yarı Deneysel Araştırmalar Kontrol Listesi" kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirme aracı, örneklem seçimi, örnekleme alınma kriterleri, değişkenlerin tanımlanması ve ölçümü, karşılaştırma girişimleri, izlem süresi, güvenilirlik ve analiz yöntemlerini değerlendiren

toplam on madde bulunmaktadır. Değerlendirme aracındaki maddeler çalışmalardaki dört tip yanlılığı (bias), yani seçim yanlılığı (selection bias), performans yanlılığı (performance bias), belirleme yanlılığı (detection bias) ve eksilme yanlılığını (attrition bias) belirlemekte kullanılmaktadır. JBI-MAStARl aracındaki her madde için "Evet" cevabı 1 puan, "Hayır", "Belirtilmemiş" ve "Uygun değil" cevabı 0 puan ile değerlendirilir. Değerlendirme aracından yüksek puan alması, metodolojik kalitenin yüksekliğini göstermektedir. Uyarlanan değerlendirme aracının kapsam geçerlik indeksi 0,90, Cronbach α katsayısı ise 0,68 ve test tekrar-test korelasyonları 0,87 olarak bulunmuştur (21).

Sistematiik incelemeye dahil edilen yedi çalışma araştırmacılar tarafından birbirinden bağımsız olarak metodolojik kalite açısından değerlendirildi. Araştırmacıların yaptığı değerlendirmeler için bağımsız gözlemciler arası uyum değerini hesaplamak için Kappa istatistiği kullanıldı. Araştırmacılar arasında uyumu belirleyen kappa katsayısı 0,80 olarak bulundu.

Şekil 1. Çalışmanın PRISMA akış şeması

Etik

Bu çalışmada, değerlendirme kapsamına alınan çalışmaların veri tabanları üzerinden erişime açık olduğu için etik izin alınmadı.

Bulgular

Bu sistematiik incelemeye yedi deneysel/yarı deneysel çalışma dahil edildi. Çalışmaların 2007 ile 2017 yılları arasında yapıldığı, iki tanesinin Fransa (22,23), iki tanesinin İspanya (24,25), bir tanesinin Türkiye (26), bir tanesinin İtalya (27), bir tanesinin İran'da (28) gerçekleştirildiği belirlendi.

Bütün çalışmaların hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde yapıldığı, ET kaf basıncı kontrol yöntemlerine göre ayrılan hasta sayısı 805 olup tümü 18 yaşından büyük yetişkin hastalardı. Örneklem sayısının 18 ile 284 arasında değiştiği belirlendi. Bir çalışmada herhangi bir kontrol yöntemi kullanılmamasına karşı aralıklı kontrol yöntemi (26), bir başka çalışmada pilot balon parmak palpasyonu kontrol yöntemine karşı aralıklı kontrol yöntemi (28) ve beş çalışmada ise aralıklı kontrol yöntemine karşı sürekli kontrol yöntemi karşılaştırıldı (9,22–25,27).

Çalışmaların metodolojik kalite değerlendirmeleri sonucunda, en düşük puanın beş (24,26,28), en yüksek puanında dokuz (27) olduğu belirlendi. (Tablo 1)

Endotrakeal Tüp Kaf Basıncı Kontrolünün Mikroaspirasyon İnsidansına Etkisi

Bu sistematiik incelemede inceleme sonuçlarımızdan biri, farklı ET kaf basıncı kontrol yöntemlerinin kullanılmasında mikroaspirasyon gelişme insidansı olup, mekanik ventilasyonda olan bir hastada gelişen mikroaspirasyon olarak tanımlandı. Mikroaspirasyon insidansı, incelenen çalışmaları üçünde tam olarak rapor edildi (22,23,28). Çalışmalarda ET kaf kontrol yöntemine bakılmaksızın mikroaspirasyon gelişme oranı %18 ile %80 arasında değişmektedir (Tablo 2).

Kamrani ve ark. (2017)'nın çalışmalarında ET kaf basıncı kontrol yöntemlerinden pilot balonun parmak palpasyonu ve manometre ile aralıklı kontrol yöntemini karşılaştırdı. Hastalar 72 saatten fazla ET aracılığı ile mekanik ventilatöre bağlı solunum desteği aldı. ET yerleştirildikten ya da ET ile birlikte YBÜ'ne kabul edildikten sonra, üç gün boyunca her 24 saatte bir hastadan trakeal sekresyon örneği alındı. Trakeal sekresyonlardaki pepsin miktarı incelendi. Mikroaspirasyon insidansı incelendiğinde, ET kaf basıncı kontrolünün manometre ile aralıklı (%70) olarak yapılması, pilot balonun parmak palpasyonu yöntemiyle (%80) karşılaştırıldığında

riski azalttı ve gruplar arasında trakeal sekresyonlarda yapılan pepsin analizi sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($20,24 \pm 35,7 \text{ ng/ml}$ 'ye karşılık $30,72 \pm 43 \text{ ng/ml}$, $p=0,042$). ET kaf basıncının, manometre ile aralıklı kontrol yapılan grupta %47 oranında ET kaf basıncının normal aralık değeri olan 20 ila $30 \text{ cmH}_2\text{O}$ basıncından düşük ya da yüksek olduğu belirlendi (28).

Rouze' ve ark. (2016)'nın çalışmalarında ET kaf basıncı kontrol yöntemlerinden manometre ile aralıklı ve elektronik bir cihazla sağlanan sürekli kontrol yöntemini karşılaştırdı. Hastalar en az 48 saat ET aracılığı ile mekanik ventilatöre bağlı solunum desteği aldı. Hastalardan en az altı kez ve ek olarak endikasyon oldukça alınan tüm trakeal sekresyonlar toplandı. Trakeal sekresyonlarda mide içeriği mikroaspirasyonunu belirlemede pepsin konsantrasyonlarına bakıldı. Trakeal sekresyonlarda pozitif pepsin görülme yüzdesi, ET kaf kontrolü elektronik cihaz ile sürekli kontrol yapılan grupta %67, manometre ile aralıklı kontrol yapılan grupta ise %71'di ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,83$) (23).

Nseir ve ark. (2011)'nin çalışmalarında ET kaf basıncı

kontrol yöntemlerinden manometre ile aralıklı ve pnömatik bir düzenele sağlanan sürekli kontrol yöntemini karşılaştırdı. Hastalar en az 48 saat ET aracılığı ile mekanik ventilatöre bağlı solunum desteği aldı. Pepsin konsantrasyonu, randomizasyondan 48 saat sonra toplanan tüm trakeal sekresyonlarda ölçüldü. Mikroaspirasyon gelişme oranı sürekli kontrol grubunda %18, aralıklı kontrol grubunda %46 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,002$). Trakeal sekresyonlarda bulunan pepsin konsantrasyonu incelendiğinde, sürekli kontrol grubunda 195 ng/ml , aralıklı kontrol grubunda ise 251 ng/ml olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,043$). ET kaf basıncının normal aralık değeri olan 20 ila $30 \text{ cmH}_2\text{O}$ basıncında korunması sürekli kontrol grubunda daha yüksek olup, normalden sapmalar aralıklı kontrol yapılan gruptan daha azdı ve değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (22).

Endotrakeal Tüp Kaf Basıncı Kontrolünün VIP İnsidansına Etkisi

Bu sistematik incelemede, sonuçlarımızdan bir diğeri,

Tablo 1. Çalışmaya Dahil Edilen Makalelerin Metodolojik Kalite Değerlendirmeleri

No	Maddeler	Akdoğan vd. 2017	De Pascale vd., 2017	Kamrani vd., 2017	Rouze' vd., 2016	Lorente vd., 2014	Nseir vd., 2011	Valencia vd., 2007
1	Katılımcılar girişim/tedavi gruplarına gerçekten rastgele mi atanmıştır?	1	1	0	1	0	1	1
2	Katılımcılar girişim/tedavi gruplarına kör teknikle mi atanmıştır?	0	1	0	1	0	0	1
3	Katılımcıları çalışma gruplarına dağıtan kişi, katılımcıların hangi tedaviyi aldığından habersiz miydi?	0	1	0	1	0	0	1
4	Çalışmadan ayrılan katılımcıların sonuçları verilmiş ve analize dahil edilmiş midir?	0	0	0	0	0	0	0
5	Sonuçları değerlendirenler katılımcıların hangi grupta olduklarından habersiz miydi?	0	1	0	0	0	0	0
6	Çalışmanın başlangıcında deney ve kontrol grupları temel özellikler yönünden benzer miydi?	1	1	1	1	1	1	1
7	Gruplar uygulanan girişim(ler) dışında aynı şekilde takip edilmiş miydi?	1	1	1	1	1	1	1
8	Sonuçlar tüm gruplarda aynı şekilde mi ölçülmüştü?	1	1	1	1	1	1	1
9	Sonuçlar güvenilir şekilde ölçülmüş müdür?	1	1	1	1	1	1	1
10	Uygun istatistiksel analizler kullanılmış mıdır?	1	1	1	1	1	1	1
Toplam Puan		5	9	5	8	5	6	8

farklı ET kaf basıncı kontrol yöntemlerinin kullanılmasında VIP gelişme insidansı olup, mekanik ventilasyonda olan bir hastada gelişen pnömoni olarak tanımlandı. VIP insidansı, incelenen çalışmaların beşinde tam olarak rapor edildi (22,24–27). Çalışmalarda yapılan ET kaf basıncı kontrol yöntemine bakılmaksızın VIP gelişme insidansı %2,7 ile %67,7 arasında değişti (Tablo 2).

Akdoğan ve ark.(2017)'nin çalışmalarında en az 12 saat ET aracılığı ile mekanik ventilatöre bağlı solunum desteği aldı. Bir grupta herhangi bir ET kaf basıncı kontrol yöntemi kullanılmadı, diğer grupta ise manometre ile aralıklı ET kaf basınç kontrol yöntemi uygulandı. VIP, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (*Centers for Disease Control-CDC*)'nin nozokomiyal pnömoni kriterlerine göre tanımlandı. Herhangi bir ET kaf basıncı kontrol yöntemi kullanılmayan grupta erken başlangıçlı VIP gelişme oranı %2,7 ve geç başlangıçlı VIP gelişme oranı ise %40,5 olarak belirlendi. Aralıklı ET kaf basıncı kontrolü uygulanan hasta grubunda ise erken başlangıçlı VIP gelişme oranı %14,58 ve geç başlangıçlı VIP gelişme oranı ise %67,7 idi. Gruplar arasında erken başlangıçlı ($p=0,003$) ve geç başlangıçlı VIP gelişme oranları ($p=0,006$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (26).

De Pascale ve ark. (2017)'nin çalışmalarında sürekli ET kaf basıncı kontrolü ile aralıklı ET kaf basıncı kontrol yöntemlerini karşılaştırdı. Sürekli ET kaf basıncı kontrol grubunda erken başlangıçlı VIP gelişme oranı %7,7, geç başlangıçlı VIP gelişme oranı %19,2 ve VIP gelişme oranı %14,8 olarak bulundu. Aralıklı ET kaf basıncı kontrol grubunda ise erken başlangıçlı VIP gelişme oranı %12, geç başlangıçlı VIP gelişme oranı %28 ve VIP gelişme oranı %40 olarak bulundu. Gruplar arasında erken başlangıçlı VIP ($p=0,34$) ve geç başlangıçlı VIP ($p=0,17$) ve total VIP gelişme oranı ($p=0,06$) gelişme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (27).

Lorente ve ark. (2014)'nin çalışmalarında sürekli ve aralıklı ET kaf basınç kontrolünün VIP gelişimine etkisini inceledi. Aralıklı ET kaf basıncı kontrolü yapılan grupta VIP gelişme oranı %22, Sürekli ET kaf basıncı kontrol edilen grupta %11,2 olarak bulundu. Gruplar arasında VIP gelişim oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,02$) (24).

Nseir ve ark. (2011)'nin çalışmalarında hastalarda pnömotik bir cihaz ile sürekli, manometre ile aralıklı ET kaf basıncı kontrolü sağlanarak en az 48 saat entübasyon uygulanan gruplar VIP gelişimi açısından karşılaştırıldı. VIP tanısı, şüphelenilen olgularda ve mikrobiyolojik incelemede pozitif trakeal aspirat kültüründe 106cfu/ml veya bronkoalveolar lavaj kültüründe 104cfu/ml'nin üzerinde olması ile doğrulandı. VIP

insidans oranı aralıklı kontrol grubunda %26,2, sürekli kontrol grubunda ise %9,8 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,032$) (22).

Valencia ve ark. (2007)'nin çalışmalarında sürekli ve manometre ile aralıklı ET kaf basıncı kontrolü sağlanan gruplarda VIP gelişimi karşılaştırıldı. ET kaf basıncının 20cmH₂O'nun altında olması, aralıklı kontrol grubunda %45,3, sürekli kontrol grubunda ise %0,7 oranında görüldü ($p<0,001$). Bununla birlikte, VIP oranı aralıklı kontrol grubunda %22, sürekli kontrol grubunda %29 ve mikrobiyolojik doğrulama oranı aralıklı ve sürekli kontrol grubunda %15 olarak bulundu. Gruplar arasında VIP gelişme oranı ($p=0,44$) ve mikrobiyolojik doğrulama oranı ($p=0,89$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (25).

Tartışma

ET kaf basıncı kontrolünün mikroaspirasyon ve/veya VIP insidansına etkisinin incelendiği bu sistematik incelemede, çalışma uygunluk kriterlerine uyan yedi çalışma değerlendirme kapsamına alındı. İncelenen tüm çalışmalar deneysel/yarı deneysel çalışma metodolojisine sahip olduğu ve metodolojik kalite puanlarının en yüksek dokuz puan (27), en düşük beş puan (24,26,28) olduğu belirlendi. Sistematik inceleme kapsamına alınan çalışmalardan hiçbirisi metodolojik kalite maksimum puanı olan 10 puanı alamamıştır. İncelenen çalışmaların kalite puanlarının yüksek olmadığı belirlendi. Bazı çalışmalarda randomizasyon yapılmaması ya da randomizasyon uygulanmasına dair detayların belirtilmemiş olması nedeniyle metodolojik kalite puanlarının düşük olduğu görülmektedir.

Gelişmiş olan ülkelerde yapılan çalışmalarda aralıklı ET kaf basıncı kontrol yöntemi ile sürekli ET kaf basınç kontrol yönteminin karşılaştırıldığı (22–25,27), gelişmekte olan ülkelerde ise herhangi bir kontrol yönteminin olmaması ya da pilot balon parmak palpasyonu kontrol yönteminin, aralıklı ET kaf basınç kontrol yöntemi ile karşılaştırıldığı (26,28) belirlendi. Özellikle son 10 yıldır Avrupa ülkelerinde sürekli ET kaf basıncı kontrol yönteminin yaygın olduğu görülmektedir.

Çalışmaların ikisinde sadece mikroaspirasyon insidansı (23,28), dördünde sadece VIP insidansı (24–27) incelenmiş olup bir çalışmada hem mikroaspirasyon hem de VIP insidansı (22) incelenmiştir. Mikroaspirasyon insidansı açısından gruplar karşılaştırıldığında en yüksek oranla pilot parmak palpasyon yönteminde (28), en düşük ise sürekli ET kaf basıncı kontrol yönteminde (22) belirlenmiştir.

Tablo 2. Endotrakeal Tüp Kaf Basıncı Kontrolünün Mikroaspirasyon ve Ventilator İlişkili Pnömoniye Etkisini İnceleyen Çalışmalar					
İlk Yazar ve Yılı	Örneklem (P-Hasta)	Kaf Basıncı Kontrol Yöntemi (I-Girişimler)	Bulgular (C-Karşılaştırma)	Sonuç (O-Sonuç)	
Akdoğan vd., 2017 (26)	133 yoğun bakım hastası	96 hastada kontrol yok, 37 hastada aralıklı	-ET kaf basıncı kontrol edilmeyen grupta %40,8, aralıklı ET kaf basıncı yapılan grupta ise %22,1 oranında VIP gelişti ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.	ET kaf basıncı kontrolünün VIP görüme oranının düşürülmesinde etkili olduğu bulunmuştur.	
De Pascale vd., 2017 (27)	56 yoğun bakım hastası	28 hastada sürekli, 28 hastada aralıklı	- Sürekli ET kaf basıncı kontrol edilen grupta %14,8, aralıklı ET kaf basıncı yapılan grupta ise %40,0 oranında VIP gelişti ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.	ET kaf basıncı sürekli kontrolü VIP görüme oranının düşürülmesinde etkili olduğu belirtildi.	
Kamrani vd., 2017 (28)	50 yoğun bakım hastası	25 hastada aralıklı 25 hastada pilot balon parmak palpasyonu	- Aralıklı ET kaf basıncı kontrol edilen grupta %70,0, pilot balon parmak palpasyon yöntemi ile ET kaf basıncı kontrolü yapılan grupta ise %80,0 oranında mikroaspirasyon gelişti. - Ortalama pepsin konsantrasyonları aralıklı ET kaf basıncı kontrol edilen grupta $20,24 \pm 35,7$ ng/ml ve parmak palpasyon yöntemi ile ET kaf basıncı kontrolü yapılan grupta ise $30,72 \pm 43$ ng/ml bulundu. - Mikroaspirasyon sıklığı aralıklı ET kaf basıncı kontrol edilen grupta parmak palpasyon yöntemi ile ET kaf basıncı kontrolü yapılan gruba göre daha azdı.	ET kaf basıncı kontrol yöntemlerinin hastalar arasında mikroaspirasyon insidansının etkilemediği bulundu. Ancak manometre ile aralıklı ET kaf basıncı kontrolünün akciğerlere aspire edilen ortalama pepsin konsantrasyonlarını ve mikroaspirasyon olayının sıklığını azalttığı belirtildi.	
Rouze' vd., 2016 (23)	18 yoğun bakım hastası	9 hasta sürekli, 9 hasta aralıklı	-Sürekli ET kaf basıncı kontrol edilen grubun trakeal sekresyonlarının %67,0, aralıklı ET kaf basıncı yapılan grubun trakeal sekresyonlarının ise %71,0'inde pepsin bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.	ET kaf basıncı sürekli kontrolünün mikroaspirasyon üzerine etkisinin belirlenmesinde randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtildi.	
Lorente vd., 2014 (24)	284 yoğun bakım hastası	150 hastada sürekli, 134 hastada aralıklı	-Sürekli ET kaf basıncı kontrolü yapılan grupta %11,2, aralıklı ET kaf basıncı yapılan grupta ise %22,0 oranında VIP gelişti ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.	Sürekli ET kaf basıncı kontrolü VIP'nin önlenmesine yardımcı olabilir	
Nseir vd., 2011 (22)	122 yoğun bakım hastası	61 hastada sürekli, 61 hastada aralıklı	-Sürekli ET kaf basıncı kontrol edilen grupta %18,0, aralıklı ET kaf basıncı yapılan grupta ise %46,0 oranında mikroaspirasyon gelişti ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. -Sürekli ET kaf basıncı kontrolü yapılan grupta %9,8, aralıklı ET kaf basıncı kontrolü yapılan grupta ise %26,2 oranında VIP gelişti ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.	ET kaf basıncının sürekli kontrolü, yoğun bakım hastalarında gastrik içeriğin mikroaspirasyonunda belirgin olarak azalma ile ilişkilidir.	
Valencia vd., 2007 (25)	142 yoğun bakım hastası	73 hastada sürekli, 69 hastada aralıklı	-Sürekli ET kaf basıncı kontrol edilen grupta %16,2, aralıklı ET kaf basıncı yapılan grupta %20,2 oranında VIP gelişti ve gruplar arasındaki fark benzerdi.	ET kaf basıncı sürekli kontrolü VIP önleme konusunda fayda sağlamadı.	

Bir çalışmada gruplar arasında mikroaspirasyon gelişimi açısından istatistiksel fark bulunmadığı belirtilmiştir (23). Bir çalışmada mikroaspirasyon görülme oranını azalttığı ancak gruplar arasında fark olmadığı belirlenirken ölçülen pepsin konsantrasyonları arasında anlamlı fark bulundu (28). Bir çalışmada ise gruplar arasında mikroaspirasyon gelişimi açısından fark anlamlı bulundu (22). Gruplar arasında benzer sonuçlar bulunan çalışmalarda örneklem sayısının az olmasının, örneklem homojen yapıda olmaması ve bir çalışmada randomizasyon uygulanmamasının yöntemsel olarak çalışma sonuçlarını etkilediği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra mikroaspirasyon gelişiminde pek çok faktör rol oynamaktadır. Vokal kordların tam kapanmaması, yüksek volüm-düşük basınçlı ET kaflardaki uzunlamasına katlar, ET kaf basıncının 20cmH₂O'den düşük olması, ekspirasyon sonu pozitif basıncın sıfır olması, düşük inspirasyon tepe basıncı, trakeal aspirasyon, gastroözofageal reflü, alt özofageal sfinkterin anatomik bütünlüğünün kaybedilmesi, gastrik distansiyon, sırtüstü pozisyon, ET kafı üzerindeki sekresyonların viskozitesi, ET kafı üzerindeki basınç, trakeal çap, koma, sedasyon, hiperglisemidir (6,22,29). Çalışmalarda düşük ET kaf basıncında geçirilen süre, hastaların öksürmeye bağlı basınç artışı, sedatize hastaların azlığı gibi nedenlerle farkın anlamlı olmadığı belirtilmektedir. Mikroaspirasyon gelişimi açısından gruplarda yer alan hastalar arasında mikroaspirasyon risk faktörleri bakımından homojenlik sağlanmalıdır.

VIP insidansı açısından gruplar karşılaştırıldığında en yüksek oranla kontrol yapılmayan grupta (26), en düşük ise sürekli ET kaf basıncı kontrol yönteminde (22) belirlenmiştir. Yapılan iki çalışmada gruplar arasında VIP insidansı açısından istatistiksel fark bulunmazken (25,27), diğer üç çalışmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (22,24,26). De Pascale ve ark. (2017) yaptıkları çalışmalarında bir grupta poliüretan tüp elips şekli kaf, diğer grupta ise polivinil klorid tüp konik şekilli kaf kullanılmıştır. Ayrıca endotrakeal tüplerin boyutları her iki grupta da aynı değildir (27). ET kaf şekli ve materyali açısından farklı oldukları görülmektedir. Yapılan

bir sistematik incelemede özellikle konik şeklindeki trakeal tüplerin VIP'yi önlemek kullanılmamasını önermektedir (30). Diğer çalışmada ise hastalara pozisyon değişikliği yapılmaksızın tüm hastalar semi rekümbent pozisyonu verilmiş ve VIP insidansının düşük görülmesi pozisyonlama ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde de başın 30-45° yükseltilmesi VIP'yi önleyici girişimler arasında yer almaktadır (5).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bazı çalışmaların Türkçe ve İngilizce dışında yayınlanması nedeniyle değerlendirilememesi, özet yayınlarda verilerin bütününe ulaşamaması araştırmanın sınırlılıklarını oluşturdu.

Sonuç

ET kaf basıncı kontrolünün mikroaspirasyon ve VIP'ye etkisinin incelendiği çalışmalarda sıklıkla aralıklı ET kaf basıncı kontrol yöntemi ile sürekli ET kaf basıncı yönteminin karşılaştırıldığı belirlendi. Herhangi bir kontrol yöntemi kullanılmadığında mikroaspirasyon ve VIP görülme insidansının arttığı, kullanılan yöntemlerin birbirine göre üstünlüklerinin olduğu ve çalışmalarda mikroaspirasyon ve VIP'i önlemek amacıyla sürekli ET kaf basıncı kontrol yönteminin önerildiği görülmektedir. Ancak kanıtların sınırlı olmasından ve ülkemizde sınırlı merkezler dışında sürekli ET kaf basıncı kontrol yönteminin kullanılmamasından dolayı bu yöntemin kullanımının yaygınlaştırılması gerekmektedir. Ayrıca, farklı ET kaf basıncı kontrolü yöntemlerinin mikroaspirasyon ve/veya VIP insidansına olan etkisini inceleyen araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Konuya ilişkin yapılacak meta-analiz çalışmalarının sonucunda, ET kaf basıncı kontrol yöntemine ilişkin kanıta dayalı bilginin yoğun bakım hastalarında komplikasyonları önleyerek hasta güvenliğinin sağlanmasına ve hemşirelik bakımının kalitesinin artırılmasına önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Finansal Destek: Çalışmanın tüm giderleri araştırmacılar tarafından karşılanmıştır. Çalışmada kullanılan veri kaynakları bir üniversitenin erişim ağı üzerinden yapılmış olup, araştırmacılar tarafından herhangi bir ücret ödenmemiştir.

Kaynaklar

- Lapinsky SE. Endotracheal intubation in the ICU. *Crit Care*. 2015;19(1):1-3.
- Gümüş N, Dilek A, Ülger F, Köksal E, Cetinoglu EC, Özkan M, vd. Comparison of LMA CTrach and Video Laryngoscope in Endotracheal Intubation. *Türk J Anesth Reanim*. 2014;42(5):251-6.
- Gündoğan K, Coşkun R, Guven M, Sungur M. Complications of Endotracheal Intubation in Intensive Care Unit. *Dahili Ve Cerrahi Bilim Yoğun Bakım Derg Türk J Med Surg Intensive Care*. 2011;2(2):39-43.
- Olgun N, Eti Aslan F, Çil Akıncı A. Toraks ve Alt Solunum Sistemi Hastalıkları. İçinde: *Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım*. 2. Adana: Nobel Kitabevi; 2011. s. 419-22.
- Kapucu S, Özden G. Ventilator ilişkili Pnömoni ve Hemşirelik Bakımı. *Hacet Üniversitesi Hemşire Fakültesi Derg*. 2014;1(1):99-110.
- Rouzé A, Nseir S. Continuous control of tracheal cuff pressure for the prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: where is the evidence? *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(5):440-7.
- Blot SI, Rello J, Koulenti D. The value of polyurethane-cuffed endotracheal tubes to reduce microaspiration and intubation-related pneumonia: a systematic review of laboratory and clinical studies. *Crit Care*. 2016;20(1):203.
- Dewavrin F, Zerimech F, Boyer A, Maboudou P, Balduyck M, Duhamel A, vd. Accuracy of Alpha Amylase in Diagnosing Microaspiration in Intubated Critically-Ill Patients. *Stover CM, editör. PLoS ONE*. 2014;9(3):1-8.
- Nseir S, Lorente L, Ferrer M, Rouzé A, Gonzalez O, Bassi GL, vd. Continuous control of tracheal cuff pressure for VAP prevention: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):1-9.
- Blot SI, Poelaert J, Kollef M. How to avoid microaspiration? A key element for the prevention of ventilator-associated pneumonia in intubated ICU patients. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):2-6.
- Lizy C, Swinnen W, Labeau S, Blot S. Deviations in Endotracheal Cuff Pressure During Intensive Care. *Am J Crit Care*. 2011;20(6):421-2.
- Baskan S. Postoperatif Pnömoni: Önlem Metodları ve Destek Tedavi. *ANKEM Derg*. 2010;24(3):152-6.
- Farré R, Rotger M, Ferrer M, Torres A, Navajas D. Automatic regulation of the cuff pressure in endotracheally-intubated patients. *Eur Respir J*. 2002;20(4):1010-3.
- Schallom M, Tricomi SM, Chang Y-H, Metheny NA. A pilot study of pepsin in tracheal and oral secretions. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses*. 2013;22(5):408-11.
- Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, vd. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002;122(6):2115-21.
- Liu J, Zhang X, Gong W, Li S, Wang F, Fu S, vd. Correlations between controlled endotracheal tube cuff pressure and postprocedural complications: a multicenter study. *Anesth Analg*. 2010;111(5):1133-7.
- Sole ML, Aragon D, Bennett M, Johnson RL. Continuous Measurement of Endotracheal Tube Cuff Pressure: How Difficult Can It Be? *AACN Adv Crit Care*. 2008;19(2):235-43.
- Park YJ, Lee J, Kim SH, Ko SH, Shin MJ, Chang JH, vd. Care Status of the ALS Patients With Long-Term Use of Tracheostomy Tube. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(6):964-70.
- Seçginli S. Hemşirelikte Araştırma Kullanımı ve Kanıta Dayalı Uygulamalar. İçinde: *Hemşirelikte Araştırma Süreç, Uygulama ve Kritik*. 1. bs İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2014. s. 346.
- Karaçam Z. Sistematik Derleme Metodolojisi: Sistematik Derleme Hazırlamak İçin Bir Rehber. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşire Fakültesi Elektronik Derg*. 2014;6(1):26-33.
- Nahcivan N, Seçginli S. Sistematik Derlemeye Dahil Edilen Nicel Araştırmaların Metodolojik Kalitesi Nasıl Değerlendirilir? *Türk Klin Public Health Nurs - Spec Top*. 2017;3(1):10-9.
- Nseir S, Zerimech F, Fournier C, Lubret R, Ramon P, Durocher A, vd. Continuous Control of Tracheal Cuff Pressure and Microaspiration of Gastric Contents in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(9):1041-7.
- Rouzé A, De Jonckheere J, Zerimech F, Labreuche J, Parmentier-Decrucq E, Voisin B, vd. Efficiency of an electronic device in controlling tracheal cuff pressure in critically ill patients: a randomized controlled crossover study. *Ann Intensive Care*. 2016;6(93):1-8.
- Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, Lorenzo L, Roca I, Cabrera J, vd. Continuous endotracheal tube cuff pressure control system protects against ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2014;18(2):1-8.
- Valencia M, Ferrer M, Farré R, Navajas D, Badia JR, Nicolas JM, vd. Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: A randomized trial. *Crit Care Med*. 2007;35(6):1543-9.
- Akdogan O, Ersoy Y, Kuzucu C, Gedik E, Togal T, Yetkin F. Assessment of the effectiveness of a ventilator associated pneumonia prevention bundle that contains endotracheal tube with subglottic drainage and cuff pressure monitorization. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2017;21(3):276-81.
- De Pascale G, Pennisi MA, Vallecoccia MS, Bello G, Maviglia R, Montini L, vd. CO2 driven endotracheal tube cuff control in critically ill patients: A randomized controlled study. - PubMed - NCBI. *PLoS One*. 2017;12(5):e0175476.
- Kamrani F, Feizi A, Khalkhali HR, Amin M. Impact Of Endotracheal Tube Cuff Pressure Monitoring On Micro Aspiration Of Gastric Contents. *Int J Pharm Phytopharm Res*. 2017;7(4):43-9.
- Jaillette E, Brunin G, Girault C, Zerimech F, Chiche A, Broucqsaault-Dedrie C, vd. Impact of tracheal cuff shape on microaspiration of gastric contents in intubated critically ill patients: study protocol for a randomized control. *Trials*. 2015;16(429):1-9.
- Rouzé A, Jaillette E, Poissy J, Préau S, Nseir S. Tracheal Tube Design and Ventilator-Associated Pneumonia. *Respir Care*. 2017;62(10):1316-23.