



TÜRK TORAKS DERNEĞİ
ERİŞKİNLERDE HASTANEDE GELİŞEN
PNÖMONİ TANİ VE TEDAVİ
UZLAŞI RAPORU
2018





HAZIRLAYANLAR

Fusun ÖNER EYÜBOĞLU (Editör)

Başkent Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Feza BACAĞOĞLU (Editör)

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Halis AKALIN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Ebru ÇAKIR EDİS

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Candan ÇİÇEK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Begüm ERGAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Emel ERYÜKSEL

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Serap GENCER

Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

Zeynep GÜLAY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Deniz GÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Arzu TOPELİ İSKİT

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Oğuz KILINÇ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Dilek Yeşim METİN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Oral ÖNCÜL

İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ezgi ÖZYILMAZ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Hüsnü PULLUKÇU

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

Abdullah SAYINER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Meltem TAŞBAKAN

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

Eyüp Sabri UÇAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Ayşe YILMAZ

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

TTD bu rehberi Klimik, Klimud, Ekmud ve TDCY derneklerinin katkılarıyla hazırlamıştır.



Publisher
İbrahim KARA

Publication Director
Ali ŞAHİN

Deputy Publication Director
Gökhan ÇİMEN

Publication Coordinators
Betül ÇİMEN
Zeynep YAKIŞIRER
Gizem KAYAN

Melike Buse ŞENAY
Özlem ÇAKMAK
Okan AYDOĞAN
Melek Ceren ALĞIN
Merve SAĞLAMER
Hanife Aylin ÖZATA
İrem DELİÇAY

Project Assistants
Cansu ERDOĞAN
Büşra PARMAKSIZ
Ecenur ASLİM

Graphics Department
Ünal ÖZER
Neslihan YAMAN
Deniz DURAN

Contact
Address: Büyükdere Cad. No: 105/9 34394
Mecidiyeköy, Şişli-İstanbul
Phone: +90 212 217 17 00
Fax: +90 212 217 22 92
E-mail: info@avesyayincilik.com



ÖNSÖZ

Hastanede Gelişen Pnömoni (HGP), hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ve hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni ile, hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanır. Bir alt grubu olan Ventilatörle İlişkili Pnömoni (VIP) ise, entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömonidir. Hastanede gelişen pnömoninin tanı, tedavi ve izleminde; göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, radyoloji, yoğun bakım, mikrobiyoloji uzmanları ve hastane enfeksiyon kontrol komitesinin multidisipliner yaklaşımı gereklidir. Ülkemizde yapılmış çalışmalar değerlendirildiğinde HGP'nin tüm dünyada olduğu gibi hastane enfeksiyonları arasında 2. ya da 3. sıklıkta olduğu görülmektedir. Yoğun bakımlarda tedavi edilen hastalarda HGP oranları daha yüksektir. İnvazif mekanik ventilasyon tek başına HGP riskini arttırmaktadır.

Hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında en sık mortalite nedeni pnömonilerdir. Hastanede gelişen pnömoni tanısını koymak zordur. Tanı zorluğu, gereksiz antibiyotik kullanımına ve bunun sonucunda da antibiyotiklere dirençli bakteri enfeksiyonu riskine ve tedavi maliyetinde artışa neden olmaktadır. Bu nedenle HGP düşünüldüğünde doğru tanıya ulaştıracak yöntemlerin yerinde ve zamanında kullanılması ve sonuçlarının iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

Türk Toraks Derneği (TTD) Solunum Sistemi Enfeksiyonları çalışma grubu öncülüğünde hazırlanan bu uzlaşma raporu; TTD Yoğun Bakım çalışma grubu, Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD), Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK), Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD), Türk Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Derneği (TDCY) katkıları ile hazırlanmıştır. Bu uzlaşma raporu 2002 ve 2009 yıllarında yayınlanan TTD Hastane Kökenli Pnömoniler Tanı ve Tedavi Rehberi temel alınarak oluşturulmuştur. Bu çalışma nedeniyle 2009-2016 yılları arasında Türkçe ve İngilizce olarak yayınlanmış konuyla ilgili makaleler ve uluslararası rehberler değerlendirilerek, gerekli olan bölümler güncellenmiştir.

Türk Toraks Derneği HGP 2017 uzlaşma raporu; HGP'lerin önlenmesi, doğru tanı ve tedavi standartlarının belirlenmesi, olası mortalite ve morbiditesinin azaltılması amacıyla, ikinci ve üçüncü basamak hekimlerine yönelik olarak hazırlanmıştır.

Uzlaşma raporunun güncellenmesinde özveri ile çalışan tüm hocalarımıza ve meslektaşlarımıza değerli katkıları için teşekkür ederiz.

Tüm meslektaşlarımıza faydalı olması dileğiyle...

Prof. Dr. Feza Bacakoğlu
fezabacakoglu@yahoo.com

Prof. Dr. Füsün Öner Eyüboğlu
fusuneyuboglu@gmail.com

GİRİŞ

Bu uzlaşma raporu; Türk Toraks Derneği (TTD) tarafından daha önce yayınlanan Hastane Kökenli Pnömoniler Tanı ve Tedavi Rehberleri temel alınarak oluşturulmuştur. Bu raporda Hastanede Gelişen Pnömoni (HGP) ve Ventilatörle İlişkili Pnömoni (VİP)'nin tanımlamaları, patogenezi, etyolojisi, risk faktörleri, tanısı ve tedavide güncel yaklaşımlar gözden geçirilecektir.

Bir önceki HGP rehberinde (2009) [1], sağlık bakımı/hizmeti ile ilişkili pnömoni (SBİP/SHİP) yer almıştır. Bunun nedeni, bazı hastalarda toplumda gelişen pnömoniye, hastanede gelişen pnömoniye benzer şekilde, dirençli mikroorganizmaların yol açmasıdır. Bu tür pnömoniler temel olarak, son üç ay içinde hastaneye yatış, antibiyotik kullanımı, hemodiyaliz uygulanması, evde yara bakımı ve bakım evinde yaşama gibi sağlık hizmetleri ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, ilk belirlenen risk faktörlerinden herhangi birinin bulunmasıyla konulan SBİP tanısı, pek çok hastada gereksiz yere geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasına neden olmuştur. İzleyen dönemde yapılan çalışmalarda, çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonları için belirlenen risk faktörlerinden en az ikisinin ya da üçünün varlığında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmasının daha doğru bir yaklaşım olduğu belirlenmiştir [2,3]. Ülkemizde yapılan gözlemsel bir çalışmada, risk faktörleri, son üç ayda hastanede yatma ya da antibiyotik kullanımı ve nazogastrik sonda ile beslenme olarak belirlenmiştir [4]. İlgili çalışmalarda saptanan risk faktörlerinin bir kısmı sağlık hizmeti ile ilişkili olmadığı için SBİP/SHİP terimi yerine, çok ilaca dirençli Toplumda Gelişen Pnömoni (TGP) terimi tercih edilmeye başlanmıştır. Bu nedenle, bu pnömonilere güncellenen bu rehberde yer verilmemiştir.

TANIMLAR

- **Hastanede Gelişen Pnömoni (HGP);** genellikle hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ve hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni ile, hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanır.
- **Ventilatörle İlişkili Pnömoni (VİP);** entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömonidir [1,5].
- **Ventilatörle İlişkili Trakeobronşit (VİTB);** 48-72 saatte ventilatöre bağlı hastalarda akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın başka nedene bağlı olmayan, vücut sıcaklığının $>38^{\circ}\text{C}$, pürülan balgam, lökositoz ya da lökopeni kriterlerinden ikisinin varlığı durumudur [6].

GENEL BİLGİLER

Hastanede gelişen pnömoninin tanısı, tedavi ve izleminde göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, radyoloji, yoğun bakım, mikrobiyoloji uzmanları ve hastane enfeksiyon kontrol komitesinin multidisipliner yaklaşımı gereklidir [1].

Ülkemizde yapılmış çalışmalar değerlendirildiğinde HGP'nin bütün dünyada olduğu gibi hastane enfeksiyonları arasında 2. ya da 3. sıklıkta olduğu görülmektedir [7-9].

Ancak, özellikle yoğun bakım üniteleri, onkoloji ve yanık hastaları gibi yüksek riskli hasta gruplarında en sık görülen hastane kökenli enfeksiyon gerek tüm dünyada, gerekse ülkemizde HGP'dir [10-13].

Tanı konusundaki kısıtlılıklar gerçek insidansını tahmin etmede zorluklara neden olsa da, genel olarak hastaneye yatan hastalar arasında %0.2-2 oranında görülmektedir [14,15]. Tüm hastane kökenli enfeksiyonlar içindeki HGP oranı coğrafi bölge, hastane ve hasta gruplarındaki farklılıklar nedeniyle %15-22 arasında değişmektedir [16,17]. Ülkemizde ise farklı merkezlerden bildirilen veriler %0.2-52 arasında ciddi farklılıklar göstermektedir [7,8,11-13,15]. Ülkemizde 22 Üniversite ve Eğitim Araştırma Hastanesinden toplam 56 yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde toplam 236 hasta ile yapılan bir günlük nokta prevalans çalışmasında %28 olarak bildirilmiştir [18].

Yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen hastalarda HGP oranları beklenildiği üzere son derece yüksektir. Mekanik ventilasyon tek başına HGP riskini 6-21 kat arttırmaktadır [19]. Ülkemizin de içinde bulunduğu Uluslararası Nozokomial Enfeksiyon Kontrol Birliği (INICC)'ne dahil gelişmekte olan 36 ülkenin cerrahi ve dahili yoğun bakım ünitelerindeki VİP verileri değerlendirildiğinde, 2004-2009 yılları arası ortalama VİP hızı 1000 ventilatör gününde 18.4 (17.9-18.8), 2007-2012 arası ise 16.5 (16.1-16.8) olarak bildirilmiştir [20,21]. Bu araştırmaya ülkemizden katılan merkezlerin 2003-2012 arası ülkemiz verilerini değerlendirdiği çalışmalarında ise, VİP hızı 1000 ventilatör gününde 21.4 (20.8-21.9) olarak bulunmuştur [22]. Amerika Birleşik Devletleri verilerinin yayınlandığı Ulusal Sağlık Bakımı Güvenlik Veri Ağı (National Healthcare Safety Network) raporuna göre, VİP hızları 1000 ventilatör gününde 1-2.5 olarak bildirilmiştir ancak bu farklı sonuçlar kullanılan tanı kriterlerinin doğruluk oranlarının düşüklüğüne bağlanmaktadır ve geniş epidemiyolojik serilerle desteklenmemektedir [23-25]. Nitekim, yeni yayınlanan ve 9 Avrupa ülkesinde (Belçika, Fransa, Almanya, Yunanistan, İtalya, İrlanda, Portekiz, İspanya ve Türkiye) toplam 27 YBÜ'nde 2436 hastanın değerlendirildiği prospektif gözlemsel çalışmada da VİP hızı 1000 ventilatör gününde 18.3 olarak bildirilmiştir [24]. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet raporuna göre, 2014 yılı için Türkiye genelinde VİP hızı 0.7-14.2 (ortalama 7.4), 2015 yılı için ise 0-14.5 (ortalama 5.7) olarak açıklanmıştır [26,27].

Hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında en sık mortalite nedeni pnömonilerdir [1,5]. VİP ile ilişkili mortalite oranları, gerek ülkemizde gerekse son kılavuzlarda %20-50 arasında bildirilmektedir [5,15,18,22,28,29]. Doğrudan VİP'e bağlı mortalitenin tahmin edilmesi zor olmakla birlikte, bu konuda yayınlanan bir metaanalizde oran %13 olarak bildirilmiştir [30].

Hastanede gelişen pnömoni tanısı koymak zordur. Enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı patolojiler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tanı zorluğu, gereksiz antibiyotik kullanımına ve bunun sonucunda da antibiyotiklere dirençli bakteri enfeksiyonu riski, toksisite ve tedavi maliyetinde artışa neden olmaktadır [1,29]. Hastanede kalış süresinin uzadığı ve ülkemiz rakamlarına göre hastane maliyetlerinin en az 5 kat

arttığı bildirilmektedir [31]. Ventilatörle ilişkili pnömoni gelişmesi mekanik ventilasyon süresini ortalama 10 gün, yoğun bakım ünitesinde kalış süresini ise 12 gün uzatmaktadır [24]. Bu nedenle HGP düşünüldüğünde doğru tanıya ulaştıracak yöntemlerin yerinde ve zamanında kullanılması, sonuçlarının da iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

ETİYOLOJİ

Hastanede gelişen pnömönide çoğunlukla hastanın endojen florasına ait mikroorganizmalar etkindir. Bu etkenler, hastaneye yatış sırasında hastanın orofarinksinde mevcut olabileceği gibi (primer endojen), hastaneye yatış sonrasında kolonize olan dirençli hastane bakterileri de (sekonder endojen) olabilir. Ekzojen kaynaklı HGP etkenleri ise, invazif girişimler sırasında ya da hastane personelinin elleri aracılığı ile bulaştırılan hastane etkenleridir.

Etiyolojide yer alan mikroorganizmalar altta yatan hastalık, risk faktörleri ve antimikrobiyal kullanım öyküsü ile değişebilmektedir. Önceki rehberlerde kullanılan “erken/geç pnömoni” tanımları bu rehberde yer almamıştır. Bunun nedeni, son yıllarda yapılan çalışmalarda erken dönemde HGP gelişen hastalarda da, diğer risk faktörlerine bağlı olarak dirençli patojenlerin görülebilir olmasıdır. Genel olarak, hastaneye yatıştan 48 saat sonra hastane florası ile kolonizasyon oranları belirgin olarak artmaktadır. Bu nedenle, çoklu dirençli bakteriler için risk faktörü taşımayan hastalarda da, geç dönemde (>4 gün) gelişen pnömönilerde dirençli bakteri kolonizasyonu dikkate alınmalıdır [5,19,32].

Hastanede gelişen pnömoni etkenleri Tablo 1 [31-45], direnç tanımları Tablo 2 [46,47], dirençli mikroorganizmalar için risk faktörleri Tablo 3’de özetlenmiştir. Her hastanenin, hatta hastane içindeki değişik birimlerin etken dağılımı ve direnç özellikleri farklılık gösterebilir. Bu nedenle her birimin kendi etken dağılımı ve direnç profillerini belirlemesi ve izlemesi önemlidir.

RİSK FAKTÖRLERİ

Hastanede gelişen pnömoni ve ventilatörle ilişkili pnömoni gelişimi için çok çeşitli risk faktörleri bildirilmiş olmakla beraber, temelde bu faktörler üç alt grupta (Tablo 3a-c) incelenebilir [5,32-48].

- 1- HGP/VİP gelişimine yol açan risk faktörleri (Tablo 3a)
- 2- HGP/VİP’de mortaliteyi artıran risk faktörleri (Tablo 3b)
- 3- HGP/VİP’de çok ilaca dirençli mikroorganizmalarla etken olarak karşılaşılmada rol oynayan risk faktörleri (Tablo 3c)

PATOGENEZ

Hastanede gelişen pnömoni ve ventilatörle ilişkili pnömoni gelişimi, alt solunum yoluna ulaşan mikroorganizmanın sayısı ve virülansı ile konakçının mekanik, humoral ve hücrel savunma mekanizmaları ile ilişkilidir. Sağlıklı bireylerin yaklaşık %45’i uyku sırasında orofaringeal sekresyonları aspire etmektedir. Ciddi hastalığı olan bireylerde bu oranın arttığı bilinmektedir [49]. Hastaneye yatışın ilk 48 saatinde, hastanın normal üst solunum yolları florası hastanedeki dirençli mikroorganizmalar ile yer değiştirmektedir. Pnömoni gelişiminde en önemli neden, orofarinkste ve daha az oranda gastrointestinal sistemde kolonize

Tablo 1. Hastanede gelişen pnömoni etkenleri

Çok ilaca dirençli (ÇİD) bakteriler

Acinetobacter baumannii/calcoaceticus kompleksi
Pseudomonas aeruginosa
Klebsiella pneumoniae GSBL ve/veya karbapenemaz (NDM, OXA-48) üreten*
Escherichia coli ve diğer *Enterobacteriaceae* (GSBL ve/veya karbapenemaz üreten)
Stenotrophomonas maltophilia
 Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)**
Burkholderia cepacia (nadir)

ÇİD olmayan bakteriler

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*
Enterobacteriaceae üyeleri (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Serratia marcescens*
 Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA)
*Legionella pneumophila****

Virüsler****

RSV
 İnfluenza virüs
 Parainfluenza virüs
 Adenovirüs
 Rhinovirüs
 Human metapneumovirüs
 Human bocavirus
 Human coronavirus
 Enterovirus

Mantarlar*****

Candida türleri

*Ülkemizde yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda üreyen *Klebsiella pneumoniae* izolatları sık olarak (%30-50) NDM ve OXA-48 karbapenemazlar üretmektedir, bu nedenle uluslararası rehberlerde karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonlarında önerilen seftazidim/avibaktam gibi ajanların bu izolatlara etkisiz olduğu hatırlanmalıdır [36-38].

**Ülkemizde elde edilen sürveyans verilerine göre yoğun bakım enfeksiyonlarının yaklaşık %3-5’inde etken olduğu saptanan *S. aureus* suşlarının büyük çoğunluğunu metisiline dirençli suşlar oluşturmaktadır. Bunların bir kısmının Vankomisin intermediate *S. aureus* (VISA) (MİK>2 mg/L) veya heteroVISA olabileceği akıld tutulmalıdır. Linezolid direnci de nadir olmakla birlikte söz konusu olabilir [37-39].

***Su kaynaklarında *Legionella pneumophila* saptanan hastanelerde, ayırıcı tanıda etken olarak düşünülmelidir.

****Solunum virüslerinin hastanede gelişen pnömönilerdeki rolü henüz tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda tüm solunum virüslerini aynı anda saptayabilen nükleik asit testlerinin birçok merkezde kullanılmasıyla birlikte bu hastalarda viral enfeksiyonların tanısı daha kolaylıkla yapılabilmektedir. Bu konuda yapılan iki çalışmada HGP tanısı alan hastaların %22-24’ünde solunum virüsleri etken olarak saptanmıştır [40,41]. Solunum virüslerinin etken olduğu hastalarda yoğun bakım kullanımı, mekanik ventilasyon, hastanede kalış süresi ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir.

*****Mantarlar bağışıklık sistemi normal hastalarda oldukça nadir HGP nedeni olurlar. Uzun süre yoğun bakımda yatan, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda *Candida albicans* ve diğer *Candida* türlerinin solunum yolu örneklerinden izolasyonu yaygındır, fakat pnömöniden ziyade sıklıkla hava yolu kolonizasyonu düşünülmelidir ve antifungal tedavi nadiren gereklidir. Hastanın genel durumunu açıklayacak herhangi bir neden bulunamaması, uzun süreli ve geniş etkili antimikrobiyal tedaviye klinik yanıt alınmaması durumlarında solunum yolu örneklerinde üreyen kandida türleri, invazif kandida enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda, yalnızca bir risk faktörü gibi değerlendirilmelidir. Bu durumlarda antifungal tedavi başlanmadan önce *Candida* skoru ve *Candida* kolonizasyon indeksinin kullanılması önerilebilir. *Candida* skorunun <3 olduğu durumda, invazif *Candida* enfeksiyonu olasılığı %2’nin altındadır [42-45].

Tablo 2. Direnç tanımları

Tanım	Açıklama
Çok ilaca dirençli (multidrug-resistant; MDR)	Üç veya daha çok antibiyotik grubunda en az birer ilaca direnç vardır (örneğin aminoglikozitler, florokinolonlar, sefalosporinler, vs). Metisiline dirençli <i>S. aureus</i> (MRSA), antibiyotik duyarlılık profili ne olursa olsun MDR kabul edilir.
Aşırı Dirençli; XDR ("extensively", "extremely drug resistant")	Bir iki grup dışında hemen hemen tüm gruplarda en az bir ilaca direnç vardır.
Tam-dirençli (pan-rezistant)	Tüm antibiyotiklere dirençlidir.

Tablo 3a. HGP/VİP gelişimine yol açan risk faktörleri

A- Hasta ile ilişkili risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Erkek cinsiyet • İleri yaş (>60 yaş) • Malnütrisyon • Ağır akut veya kronik hastalık • İmmünsüpresyon • Yakın zamanda hastane yatış öyküsü • Yanık, travma, cerrahi sonrası • Bilinç bozukluğu, koma • Hastalığın ağırlığı (APACHE II-SAPS II skoru) • Charlson komorbidite indeksi ≥ 3 • ARDS varlığı • Kronik akciğer hastalığı • Kronik böbrek yetmezliği • Malignite varlığı • Aspirasyon
B- Uygulanan girişim ve tedavilerle ilişkili risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Mekanik ventilasyon • Supin pozisyon • Mide pH'sını arttıran ajanlar (H2 reseptör blokerleri, antiasitler, proton pompa inhibitörleri) • Önceden (özellikle geniş spektrumlu) antibiyotik kullanım öyküsü • Uzamış antibiyotik kullanımı • Reentübasyon • Uzamış entübasyon • Ventilatör devrelerinin sık değiştirilmesi • Paralizi • Kas gevşetici, kortikosteroid uygulanması • Santral venöz kateter sayısı • İntrakranial basınç monitörizasyonu yapılması • Yoğun bakım dışına transport • Endotrakeal tüp kaf basıncının <20 cmH₂O • Kontamine yardımcı ekipman

Tablo 3b. HGP/VİP'de mortaliteyi artıran risk faktörleri

A- Hasta ile ilişkili risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • İleri yaş • ≥ 2 organ yetmezliği, septik şok • Yüksek APACHE II veya SAPS II skoru • Altta yatan hastalığın ağırlığı • Bakteriyemi varlığı
B- Uygulanan girişim ve tedavilerle ilişkili risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Uygun antibiyoterapinin geç başlanması • Uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi • HGP için mekanik ventilasyon ihtiyacı

Tablo 3c. Çok ilaca dirençli patojenlere özgü risk faktörleri

Çok ilaca dirençli VİP için risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Önceki 90 gün içinde parenteral antibiyotik kullanımı • VİP ile aynı anda septik şok olması • VİP öncesi ARDS olması • VİP öncesi ≥ 5 gün hastanede yatış öyküsü • VİP öncesi akut renal replasman tedavisi
Çok ilaca dirençli HGP için risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Önceki 90 gün içinde IV antibiyotik kullanımı
Çok ilaca dirençli Pseudomonas, Acinetobacter ve diğer gram negatiflerin etken olduğu HGP için risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Ağır altta yatan hastalık varlığı • Önceki 90 gün içinde İV antibiyotik kullanımı • Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı • Yapısal akciğer hastalığı (bronşektazi, kistik fibrozis) • Kortikosteroid tedavi • Gram negatif izolatların en az %10'unun monoterapiye dirençli olduğu bir ünite tedavisi* • Solunum sekresyonu gram boyamasında çok sayıda ve predominant gram negatif basil*
Legionella için risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Hastaneden kullanılan su hazneleri • Önceden hastane kökenli Legionellozis öyküsü
Anaeroblar için risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Gingivitis veya periodontal hastalık • Yutma bozukluğu • Bilinçte bozulma • Orotrakeal girişim
MRSA'nın etken olduğu HGP/VİP için risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Önceki 90 gün içinde İV antibiyotik kullanımı

*MRSA ülkemizde nadir görülen bir HGP/VİP nedenidir. Özellikle önceden kolonize olan hastalarda ve prevalansı yüksek ünitelerde takip edilen hastalarda düşünülmelidir [5,32,48].

olan mikroorganizmaların mikroaspirasyonudur [49-51]. Ülser profilaksisi tedavileri, gastrik pH'yı yükselterek kolonizasyonu arttırabilir. Bilinç bozuklukları, solunum sistemine uygulanan invazif girişimler, mekanik ventilasyon, gastrointestinal sistemin invazif girişimleri ve cerrahi girişimler mikroaspirasyonları kolaylaştıran faktörlerdir. Ayrıca entübe hastalarda, entübasyon tüpü kaf basıncının düşük olması ve hastanın boyun hareket-

lerine bağlı kaf kenarından oluşan mikroaspirasyonlar da VIP gelişiminde rol oynamaktadır. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, ventilatör devre ve nemlendiricisinde biriken kontamine olmuş sıvının hastaya ulaşması ile de VIP gelişebilir. HGP gelişiminde bir diğer neden enfekte aerosollerin inhalasyonudur. Kontamine solunum cihazları, entübasyon tüpleri ve nebulizasyon cihazlarından kaynaklanan 5 µm'den küçük ve mikroorganizmalar içeren partiküllerin inhalasyon yolu ile alt solunum yollarına ulaşması sonucu da HGP gelişebilmektedir. Nadiren, hematojen yol ile flebit, endokardit gibi başka bir enfeksiyon odağından bakteriyemi ile etkenler alt solunum yollarına ulaşabilir [52,53]. İmmünsüpresyon, kanser ve geniş yanıklarda gastrointestinal sistemdeki bakterilerin translokasyonu ya da bakteriyemi sonucunda HGP gelişimine yol açabilir [54].

TANI

VİP tanısı

Ventilatörle ilişkili pnömoni için altın standart tanı yöntemi akciğer dokusunda histopatolojik olarak pnömoninin gösterilmesi olsa da, pratikte uygulanabilecek altın standart bir tanı yöntemi ne yazık ki yoktur. Tanı hastanın klinik bulguları, akciğer grafisi ve mikrobiyolojik etken değerlendirmesi basamaklarını içerir. Klinik bulgular vücut sıcaklığının >38°C ya da <36°C olması, balgam ya da trakeal sekresyon miktarında artış, renginde koyulaşma ve pürülans artışı, öksürük, oskültasyonda ral ya da bronşial ses saptanması, sekresyonlara bağlı olarak ronküs duyulmasıdır. Plevral effüzyon geliştirse ilgili alanda matite saptanabilir. Arteriyel kan gazı değerlendirmesinde oksijenizasyonda bozulma izlenebilir. Ventilatörde izlenen bir hastada solunum sayısında artış, tidal hacimde azalma, FiO₂ ihtiyacında artma gibi değişiklikler ilk bulgu olarak saptanabilir [32]. Laboratuvar bulgularında ise özgül olmayan enfeksiyon bulguları, lökositoz (>12×10⁹ Lökosit/L) ya da lökopeni (<4.0×10⁹ Lökosit/L) enfeksiyon tanısını destekleyen bulgulardır.

Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı için temel radyolojik görüntüleme akciğer grafisidir. Klinik bulgulara ek olarak akciğer grafisinde yeni ve ilerleyici infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral effüzyon varlığında VİP tanısı düşünülmelidir. Ancak çoğunlukla yatak başı akciğer grafisinin çekilmesi ve değerlendirmelerin objektif kriterlerden yoksun olması önemli dezavantajlardır [55]. Bir diğer önemli nokta yoğun bakım ünitesinde akciğer grafilerinin tanısız yararlılığının kısıtlı olmasıdır [56,57]. Hastaların büyük bir kısmında genellikle yoğun bakım ünitesine yatıştan itibaren anormal akciğer grafi bulguları mevcuttur ve bu durum akciğer grafisinin pnömoni açısından değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Atelektazi, mukus plakları ve tıkanmalar, kalp yetmezliği ya da akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gibi ek hastalıkların varlığında grafi bulgularının VİP için tanısız değeri azalmaktadır. Tanıdaki bu sorun bilgisayarlı tomografi görüntüleme ile aşılabilir ancak kritik hastanın YBÜ dışına transferi riskli ve iş yükünü arttıran bir işlem olup her zaman mümkün olmayabilir. Son zamanlarda akciğer ultrasonografisinin pnömonik infiltrasyonların görüntülemesinde kullanılabilirliği ve VİP tanısında başarılı bir değerlendirme yöntemi olabileceği bildirilmiştir [58-60]. Yatak başında hızlıca değerlendirmeye olanak vermesi nedeniyle akciğer ultrasonografisi önümüzdeki yıllarda VİP tanısı için umut vaat eden bir yöntemdir.

Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı için en önemli basamak etkenin izolasyonu için yapılan mikrobiyolojik değerlendirmedir. Solunum yolu mikrobiyolojik örnekleme rutin olarak tüm hastalarda tedavi öncesi yapılmalıdır. Etkenin mikrobiyolojik olarak gösterilmesi tedavinin doğru yönlendirilmesi için gereklidir. Mikrobiyolojik tanının doğruluğu uygun örneklerin doğru alınması ve laboratuvara doğru şekilde gönderilmesi ile doğrudan ilişkilidir. Klinik örneklerin alınma ve laboratuvara gönderilme koşulları Tablo 4'de tanımlanmıştır [61].

Örnekleme

Örnekleme fiberoptik bronkoskopi (FOB) yoluyla bronkoalveolar lavaj (BAL) ile girişimsel olarak ya da endotrakeal aspirat (ETA) ya da mini-BAL şeklinde yapılabilir. Alınan örneklerde etkenler kantitatif ya da semikantitatif olarak çalışılabilir. Eğer solunum yolu örnekleme FOB ile yapılacak ise, bakteriler için tanısız eşik değerlerin muhakkak kullanılması önerilir. BAL için ≥10⁴ cfu/mL, ETA için ≥10⁵ cfu/ml tanısız eşik değerler olarak kabul edilmektedir. Aslında kantitatif kültürler daha özgül olsa da, semikantitatif kültürler ile karşılaştırıldığında antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve mortalite açısından herhangi bir avantaj sağlamamaktadır [62,63]. Endotrakeal aspiratın kantitatif kültür değerlendirmesi ile BAL benzer tanısız özgüllüğe sahiptir. Ancak bronkoskopi havayollarının doğrudan görüntülenmesine, sekresyonların temizlenmesine ve uygun örneklemenin pnömoni düşünülen alandan alınmasına olanak tanıyan bir işlemdir. Bronkoskopinin bir diğer çok önemli avantajı ise, BAL'da eşik değerinin altında kalan üremeler olduğunda tedavinin kesilmesi için katkı sağlamasıdır. Ayrıca bazı hastalarda BAL ile sitolojik değerlendirme ayırıcı tanıda faydalı olabilir. Bronkoskopinin dezavantajları ise girişimsel olması, uzmanlık, ekipman ve zaman istemesi ve maliyeti yüksek bir yöntem olmasıdır. Mini-BAL, FOB'un yapılamadığı ya da sakıncalı olduğu hastalarda BAL'a alternatif olabilir [64]. Örnekleme seçenekleri arasında kullanılacak olan yöntem, hastanın klinik özelliklerine ve merkezin olanaklarına göre seçilmelidir.

Gram boyama incelemesi örneğin yeterliliği ve erken dönemde bakteriyel etken değerlendirmesi için önemli bir tanı basamağıdır. Uygun şekilde alınmış örnekleme kriteri, Gram boyalı incelemede her alanda skuamöz epitel hücrelerinin 10'un altında ve polimorfonükleer hücre sayısının 25'in üzerinde olarak tanımlanır. Gram boyama olası etken değerlendirmesine olanak sağlayarak ampirik tedavinin planlamasına yardımcı olur; örneğin Gram boyamada stafilokok varlığını destekleyen gram pozitif kokların bulunmaması büyük olasılıkla (daha önce antibiyotik almamış bir hastada) stafilokok pnömonisini ekarte ettirir.

Tanıda rutin olarak yapılması önerilen bir diğer inceleme ise, kan kültürü örneklemesidir. VİP gelişen hastaların %15'i aynı zamanda bakteriyemiktir ve bu hasta grubunda mortalite daha yüksektir [65]. Kan kültürü sonuçları, akciğer dışı enfeksiyon tanısında da yardımcı olabilir.

VİP Tanısında Biyobelirteçlerin Yeri

VİP tanısında biyobelirteçlerin rolü sınırlıdır. İdeal biyobelirteç erken tanı ve tedavi başarısını takipte yardımcı olmalıdır. VİP tanısında günümüzde sıklıkla kullanılan başlıca biyobelirteçler, prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP)'dir.

Tablo 4. Klinik örneklerin alınma ve laboratuvara gönderilme koşulları

Örnek Türü	Alım Özelliği	Transfer Özellikleri	Kabul veya Red Kriterleri (Özel durumlar)
Nazofarinks, burun, boğaz sürüntüsü	Sürüntü örneklerinin alınmasında dakron eküvyon kullanılmalıdır.	Örnek, viral transport besiyeri içinde soğuk zincir kurallarına uyularak laboratuvara ulaştırılır.	Sürüntü örnekleri için, dakroneküvyon ve viral transport besiyeri içinde gelmeyen örnekler kabul edilmez.
Nazofaringeal yıkama ve aspirasyon sıvısı, boğaz çalkantı suyu, nazal yıkama ve aspirasyon sıvısı	Eküvyon örnek alınan bölgeye bastırılarak 360° döndürülür, ve mümkün olduğu kadar epitel hücreleri toplamaya özen gösterilir. Diğer örnekler ilgili klinisyen tarafından asepti kurallarına uygun olarak alınır.	Örnekler en fazla 1 saat oda sıcaklığında kalabilir, 2 gün boyunca buzdolabında saklanabilir. Steril boş tüp veya kap içinde soğuk zincir kurallarına uyularak en kısa sürede laboratuvara ulaştırılır.	Mukus, pü veya kan içeren örnekler testlerin çalışmasını olumsuz yönde etkilediği için kabul edilmez.
Balgam	Sabah aç kamına alınan ilk örnek tercih edilir. Ağız içindeki flora yükünü azaltmak için steril su veya serum fizyolojik ile gargara yapılır ve diş macunu kullanmadan diş fırçası ile dişler, mukoza, dil, diş etleri fırçalanır. Bu işlem etkenin izolasyon şansını artırır. İndüklenmiş balgam tükürükle karıştırılabilir; reddedilmemesi için "indüklenmiş balgam" olduğu belirtilmelidir.	Mümkün olan en kısa sürede (<2 saat) laboratuvara ulaştırılmalıdır. Eğer hemen gönderilemeyecekse 2-8 °C'da 24 saat tutulabilir. Steril, ağzı burgulu kapaklı taşıma kabında gönderilmelidir.	Makroskopik olarak tükürük görünümündeki oda sıcaklığında 2 saatten fazla beklemiş örnekler kabul edilmez. Aynı gün içinde gönderilen ilk örnek değerlendirme için yeterli ise, ikinci bir örnek red edilir.
Endotrakeal aspirat	En az 14 no'lu steril aspirasyon sondası, trakeaya yerleştirilir; içinden özel aspirasyon kateteri (Mucosafe®, Bıçakçılar® vb) geçirilerek örnek alınır)	Mümkün olan en kısa sürede (<2 saat) laboratuvara ulaştırılmalıdır. Eğer hemen gönderilemeyecekse 2-8 °C'da 24 saat tutulabilir. Steril, ağzı burgulu kapaklı taşıma kabında gönderilmelidir.	Makroskopik olarak tükürük görünümündeki örnekler, oda sıcaklığında 2 saatten fazla beklemiş örnekler kabul edilmez, aynı gün içinde gönderilen ilk örnek değerlendirme için yeterli ise, ikinci bir örnek red edilir.
Mini BAL	Özel bir kateter (Combicath, Combicam vb) endotrakeal tüp içerisinden ilerletilir. Direnç hissedildiğinde distalde bulunan korumalı parça ayrılarak ilerletilir. 20 cc serum fizyolojik verilerek geri çekilir.		BAL örnekleri invazif işlemlerle alındığı için mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından reddedilmez. Bu nedenle örnekler iki saatten fazla oda sıcaklığında kalırsa sonuçların doğru yorumlanabilmesi için laboratuvar mutlaka bilgilendirilmelidir. VİP şüpheli hastalardan etkeni saptamaya yönelik olarak alınan BAL örnekleri kantitatif yöntemle değerlendirilir.
BAL Transbronşiyal biyopsi	Standart protokoller uygulanır. Bronkoskopi sırasında alınabilir.	Mümkün olan en kısa sürede (<2 saat) laboratuvara ulaştırılmalıdır. Eğer hemen gönderilemeyecekse 2-8 °C'da 24 saat tutulabilir. Steril, ağzı burgulu kapaklı taşıma kabında gönderilmelidir. Anaerob kültür için uygundur ve anaerob taşıma besiyeri kullanılmalıdır.	
Plevral sıvı	En az 2 ml steril bir enjektör ile, cilt antisepsi kurallarına uygun olarak alınır.	Mümkün olan en kısa sürede (<2 saat) laboratuvara ulaştırılmalıdır. Eğer hemen gönderilemeyecekse 2-8 °C'da 24 saat tutulabilir. Steril, ağzı burgulu kapaklı taşıma kabında gönderilmelidir.	
Kan kültürü	Etken tanımlanana kadar, (ateş olmasa da) her gün alınmalıdır. Cilt antisepsi kurallarına uygun olarak steril bir enjektör yardımıyla 30 dakika ara ile iki ayrı venden 2 set (1 set: 2 şişe/ aerop, anaerop) kan kültür şişesine alınır.	Otomatize kan kültür sistemlerine ait şişeler ile laboratuvara yollarılır. Laboratuvara ulaştırılıncaya kadar oda sıcaklığında tutulabilir. Buzdolabına konulmaz.	

Tablo 5. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS)

Değişkenler	Puan 0	Puan 1	Puan 3
Vücut sıcaklığı °C	≥36.1, ≤38.4	≥38.5, ≤38.9	≥39, ≤36
Lökosit sayısı µ/L	≥4000, ≤11000	<4000, >11000	
Sekresyon	Yok	Var, pürülan değil	Var, pürülan
PaO ₂ /FiO ₂	>240 ya da ARDS		<240 ve ARDS değil
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Difüz ya da yamalı infiltrasyon	Lokalize infiltrat
Mikrobiyoloji	Üreme yok ya da hafif üreme var	Orta ya da fazla üreme var*	

*Gram boyamada saptananla aynı mikroorganizma ürerse 1 puan daha eklenir.

Tablo 6. HGP/VİP ayırıcı tanı

- Aspirasyon pnömonitisi
- Pulmoner enfarkt ile embolizm
- ARDS
- Pulmoner hemoraji
- Akciğer kontüzyonu
- İnfiltratif tümör
- Radyasyon pnömonitisi
- İlaç reaksiyonu
- Kriptojenik organize pnömoni

• Prokalsitonin

Prokalsitonin, kalsitonin prekürsörü olan 116 aminoasitli bir proteindir ve normal serum seviyesi 0.01 ng/mL'nin altındadır. Bakteriyel enfeksiyonlarda endotoksin salınımına bağlı olarak tüm parankimal dokulardan salınımı 24 saat içerisinde artar ve serum seviyesi yükselir. Bu özelliğinden dolayı sistemik bakteriyel enfeksiyonların, diğer enfeksiyon nedenlerinden (viral, mantar) ayrımı için önemli bir biyobelirteçtir. Bakteriyel enfeksiyon varlığında serum PCT seviyesindeki artışın hızlı olması nedeni ile, VİP'in erken tanısında faydalı olabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda HGP ve VİP için tanısal yararlılığı sınırlı bulunmuştur ve klinik kriterlere ek olarak tanıya katkı sağlamadığı görülmüştür. Bu nedenle tanısal amaçla PCT kullanımı önerilmemektedir. Ancak PCT izleminin, prognostik açıdan ve özellikle antibiyotik tedavisinin süresini belirlemede faydalı olabileceği bildirilmiştir [66-69].

• CRP

CRP vücuttaki inflamasyonu gösteren önemli biyobelirteçlerden biridir. Birçok merkezde rahatlıkla ölçülebilir olması en önemli avantajını oluşturmaktadır. Ancak enfeksiyon dışında bir çok nedene bağlı olarak da yükselmesi, VİP tanısında kullanımını sınırlamaktadır. Seri CRP ölçümleri, prognoz ve tedaviye yanıtı takipte yararlıdır.

• Diğer Biyobelirteçler

Araştırmalarda, BAL sıvısında ölçülen interlökin-1β, interlökin-8, triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) düzeylerinin VİP tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir ancak bu biyobelirteçlerin günümüzde rutin kullanımı önerilmemektedir [5,32,70].

VİP Tanısında Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skorunun Yeri

Akciğer grafisi ve klinik, fizyolojik ve mikrobiyolojik değerlendirmenin birarada yapıldığı klinik pulmoner enfeksiyon skorunun (Clinical Pulmonary Infection Score-CPIS) VİP tanısını koymada duyarlılık ve özgüllüğü %65 civarında kalmaktadır [1,71,72]. İzlemede CPIS ≤6 bulunması tedavinin sonlandırılması konusunda yol gösterici olabilir (Tablo 5).

AYIRICI TANI

Akciğer grafisinde yeni ya da ilerleyici infiltrasyon saptanan, HGP düşünülen hastada ayırıcı tanıda Tablo 6'da listelenmiş durumlar düşünülmelidir [32].

HGP/VİP TEDAVİSİ

Antibiyotik Uygulamasında Temel Esaslar

1. Hastanede gelişen pnömoni şüphesi olduğu anda, uygun kültürler alındıktan sonra antimikrobiyal tedavinin bir an önce başlaması önemlidir. Tedavinin geciktirilmesi veya etken patojene yönelik tedavi verilememesi durumunda mortalite artar.
2. Tedavide kullanılacak antibiyotik seçilmesinde ve ideal dozun, uygulama yolunun ve uygulama şeklinin belirlenmesinde antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri gözönünde bulundurulmalıdır. Antibiyotiklere göre değişimle birlikte farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine uygun şekilde tedavi uygulanması tedavinin etkinliğini artırır, hastanede yatış süresini kısaltabilir ve mortaliteyi azaltabilir.
3. Antibiyotikler intravenöz yolla verilmelidir.
4. Aminoglikozitler ancak kombinasyon tedavisinde ve tek doz olarak kullanılmalıdır.
5. Antibiyotikler uygun doz ve sürede kullanıldığında klinik başarı şansını artırır. Ancak, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının veya tedavi süresinin uzatılmasının toksisiteye ve direnç gelişimine neden olacağı unutulmamalıdır.
6. Farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine göre ideal doz, hastanın renal fonksiyonuna (GFR) ve vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır. Belirli antibiyotikler için antibiyotik kan konsantrasyonuna bakılması gerekebilir.
7. Beta-laktam antibiyotiklerde yeterli doku ve kan konsantrasyonları elde edilebilmesi için uzamış ve sürekli infüzyon uygulaması gerekebilir.

Tablo 7a. Hastanede gelişen pnömoni ampirik tedavisi

Çok ilaca direnç için risk faktörleri olmayan olgularda	Çok ilaca direnç riski olan ve/veya yüksek mortalite riski bulunan*, ** olgularda	
Seftazidim	İmipenem***	Siprofloksasin
Sefepim	Meropenem***	+ Levofloksasin
Piperasilin-Tazobaktam	Piperasilin-Tazobaktam	Amikasin
Sefoperazon-Sulbaktam	Sefoperazon-Sulbaktam	
İmipenem		
Meropenem		

Tablo 7b. Ventilatörle ilişkili pnömoni ampirik tedavisi

Standart tedavi yaklaşımı *, **		
Piperasilin-Tazobaktam		Siprofloksasin veya Levofloksasin
Sefoperazon-Sulbaktam		
İmipenem	+	Aminoglikozit
Meropenem		
Sefepim		Kolistin***
Seftazidim		
Acinetobacter baumannii sıklığı yüksek ise önerilen standart tedavi*, **		
Sefoperazon-Sulbaktam		Siprofloksasin veya Levofloksasin
Meropenem	+	Aminoglikozit
İmipenem		Sulbaktam
		Kolistin***

* Gram boyalı preparatında stafilokok morfolojisinde gram pozitif kok görülen hastaların tedavi rejimine Linezolid, Teikoplanin veya Vankomisin'den biri eklenmelidir.

** Tek bir risk faktörünün olması gereksiz antibiyotik kullanımına neden olabilmektedir. Risk faktörleri sayısının artması çok ilaca direnç olasılığını artırmaktadır.

*** Karbapenemlere dirençli gram negatif bakteri sıklığını yüksek olduğu hastanelerde Kolistin içeren kombinasyonlar tercih edilmelidir.

Ventilatörle İlişkili Trakeobronşit Tedavisi

Ventilatörle ilişkili trakeobronşit (VİT), entübasyondan 48-72 saat sonra ortaya çıkan, başka nedenle açıklanamayan ateş, balgam pürülansı ya da balgam miktarının artması ve pozitif endotrakeal aspirat kültürü ($\geq 10^6$ cfu/mL) olarak tanımlanmaktadır. Ventilatörle ilişkili trakeobronşit'de VİP'in radyolojik bulgusu olan konsolidasyon yoktur [6].

Ülkemizden yapılan retrospektif bir çalışmada, alt solunum yolları enfeksiyonu geçiren olguların %43.6'sında VİT saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ise, hastanede edinilen enfeksiyonların %27'si VİT olarak bulunmuştur [73,74].

Ventilatörle ilişkili trakeobronşit tedavisinin nasıl yapılması gerektiği tartışmalıdır. Antibiyotik tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, 58 hasta randomize edilerek bir gruba 8 gün antibiyotik verilmiş, diğer grup ise antibiyotik verilmeden izlenmiştir [59]. Antibiyotik alan grupta, yoğun bakım mortalitesi ve sonrasında VİP gelişme sıklığı azalmış ve mekanik ventilatörsüz geçen gün sayısında artış meydana gelmiştir. Bununla birlikte, mekanik ventilasyon ya da yoğun bakımda kalış süresinde bir fark gösterilememiştir [75].

Yapılan çalışmalarda VİT'e neden olan mikroorganizmalar; %34 *P. aeruginosa*, %27 *Acinetobacter* spp., %5 *Klebsiella* spp. ve %32 MRSA olarak belirlenmiştir [6,52,76,77].

İzolatların %61'i çok ilaca dirençli (ÇİD) olarak saptanırken, %31 VİT epizodu polimikrobiyal enfeksiyonlar tarafından

oluşturulmuştur. Bu çalışmalarda VİT'de antibiyotik tedavisi mekanik ventilasyon süresinde kısımla ile ilişkili bulunurken, mortalite ve yoğun bakım kalış süresine etkisi gösterilememiştir.

Yapılan çalışmaların geneline bakıldığında; VİT'de antibiyotik tedavisi mekanik ventilasyon süresini kısaltmaktadır. Bununla birlikte, diğer klinik sonuçlara antibiyotik etkisi tartışmalıdır. 114 yoğun bakım ünitesinden 2960 hastanın dahil edildiği çok merkezli prospektif bir çalışmada, uygun antibiotik tedavisi alan VİT hastalarında pnömoni görülme sıklığının düştüğü bildirilmiştir [78]. Bu çalışmada VİP gelişen hastaların mortalitesi, VİP gelişmeyen VİT hastalarına göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Ventilatörle ilişkili trakeobronşit gelişen hastalarda VİP gelişmesi risk faktörlerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada da, uygun antibiyotik kullanımı VİP gelişmesini önleyici tek faktör olarak saptanmıştır [79].

Ventilatörle ilişkili trakeobronşit tedavisi, özellikle başta mortalite üzere klinik sonuçlara pozitif etkisinin sınırlı olması ve antibiyotik kullanımının yaratacağı başta direnç olmak üzere yan etkiler ve maliyet nedeni ile halen tartışmalıdır. Özellikle sistemik enfeksiyon bulguları olmayan hastalarda, kolonizasyon olabileceği akıld tutulmalı ve antibiyotik tedavisinden kaçınılmalıdır [80].

Bu konuda yapılan randomize çalışmaların sayıca az ve ciddi eksiklikleri olması nedeni ile VİT'de antibiyotik kullanımının klinik sonuçlara etkinliğinin araştırıldığı randomize çalışma-

Tablo 8. Renal fonksiyonları normal olan hastalar için önerilen tedavi dozları

Antibiyotikler	Uygulama Dozu (İV/oral)	Doz Aralığı
Seftazidim	2 gram İV	8 saat arayla
Sefepim	2 gram İV	8 saat arayla
Piperasilin-Tazobaktam	4.5 gram İV	6-8 saat arayla
Sefoperazon-Sulbaktam	2 gram İV	12 saat arayla
İmipenem	500 miligram İV	6 saat arayla
Meropenem	1 gram İV	8 saat arayla
Levofloksasin	750 miligram İV	24 saat arayla
Siprofloksasin	400 mg İV	8 saat arayla
Siprofloksasin	750 mg PO	12 saat arayla
Kolistin*	150 miligram İV	8-12 saat arayla
Linezolid	600 miligram İV	12 saat arayla
Teikoplanin**	6 mg/kg İV	24 saat arayla
Vankomisin***	15-20 mg/kg İV	8-12 saat arayla
Amikasin	15-20 mg/kg İV	12 saat arayla
Gentamisin	5-7 mg/kg İV	24 saat arayla
Tobramisin	5-7 mg/kg İV	24 saat arayla

* Kolistin tedavisinde yükleme dozu önerilmektedir. Bunun için 5 mg/kg, maksimum 300 mg olacak şekilde yükleme dozu uygulanır ve ilk dozdan 12 saat sonra normal doz uygulamasına geçilir.

** Teikoplanin tedavisinde 6-12 mg/kg olacak şekilde yükleme dozu önerilmektedir. İlk üç doz 12 saat arayla sonraki dozlar 24 saat arayla olmak üzere uygulanmaya devam edilir.

*** Vankomisin yükleme dozu 25-30 mg/kg önerilir.

Tablo 9. HGP hastalarında ardışık tedavi seçenekleri

Parenteral Antibiyotik Tedavileri	Ardışık Tedavi Seçenekleri
Seftriakson	2 veya 3. Kuşak Sefalosporin
Sefuroksim	2 veya 3. Kuşak Sefalosporin
Seftazidim	Siprofloksasin
Levofloksasin/Moksifloksasin	Levofloksasin/Moksifloksasin
Ampisilin-Sulbaktam	Amoksisilin-Klavulanat
Piperasilin-Tazobaktam	Levofloksasin ve Klindamisin
Vankomisin, Teikoplanin,	Fusidik Asid, Linezolid

lara ihtiyaç vardır. Tedavide inhale ve intravenöz antibiyotik etkinliği de araştırılması gereken bir diğer konudur.

Hastanede Gelişen Pnömonide Ampirik Tedavi

Ampirik tedavi protokolleri her merkezin kendi güncellenmiş "Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Raporları"ndaki kümülatif antibiyotik duyarlılık paternlerine göre belirlenmelidir. ÇİD yoksa tek ajan tedavide yeterlidir. ÇİD riski olan ve/veya yüksek mortalite riski bulunan olgularda, kombine antibiyotik tedavileri tercih edilmelidir [5,81]. HGP'de ampirik antibiyotik tedavi seçenekleri Tablo 7'a da özetlenmiştir [5,81-85]. Standart VIP ampirik tedavisinde kombinasyon tedavisi önerilir. *Acinetobacter baumannii* direncinin yüksek olduğu

durumlarda ve Karbapenemlere dirençli gram negatif bakteri sıklığının yüksek olduğu hastanelerde Kolistin içeren kombinasyonlar tercih edilmelidir (Tablo 7b) [5,81-85].

Hastanede gelişen pnömoni hastalarında tedavi sırasında dikkat edilecek konular aşağıda özetlenmiştir:

1. Hastanede gelişen pnömonilerde ampirik antibiyotik tedavi seçimini; lokal epidemiyolojik veriler, hastanın daha önceden çok ilaca dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonları ile karşılaşması, hastanede yatışı, önceden antibiyotik kullanma öyküsü ve hastalığın ciddiyeti belirler.
2. Hastanede gelişen pnömoni hastalarında tedavi başarısı ampirik tedavinin uygunluğuyla doğrudan ilişkilidir. Çok ilaca dirençli gram negatif bakterilerin neden olduğu HGP tedavisinde başlangıçta ampirik tedavi geniş spektrumlu olacak şekilde düzenlenir. Daha sonra kültür antibiyogram sonuçlarına göre daha dar spektrumlu bir rejime geçilir ve bu "de-eskalasyon" olarak adlandırılır.
3. Karbapenemlere dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarının sık görüldüğü ünitelerde ampirik olarak kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır.
4. Önerilen tedavi dozları normal böbrek fonksiyonlarına sahip olan hastalar için geçerlidir (Tablo 8). Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda doz hesaplanması gereklidir.
5. Klinik bulguları düzelen hastaların parenteral antibiyotikleri, mümkünse oral antibiyotiklere dönüştürülmelidir (ardışık tedavi). Parenteral antibiyotiğin oral formu mevcut değilse, aynı gruptan ya da ona en yakın gruptan bir antibiyotik tercih edilmelidir.
6. Hastanede gelişen pnömonide septik şok ya da pnömoniden ötürü mekanik ventilasyon gerekecek solunum yetmezliği (ağır solunum yetmezliği) varlığında kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır.

Ardışık Tedavi

Hastanede gelişen pnömoni tedavisinde hastanın klinik bulguları düzeliyor yutma fonksiyonları yerine geldiğinde, mümkün olduğunca parenteral tedavinin oral ajanlarla değiştirilmesi düşünülmelidir. Ardışık tedavi olarak adlandırılan bu tedavi yaklaşımı ile gereksiz damar yolu kullanımı ortadan kaldırılmış olacağı gibi, antibiyotik etkileşimlerinden ortaya çıkan ciddi yan etkilerin kontrolü de sağlanmış olur. Ardışık tedavi hastaların hastane ortamlarında gereksiz yatışlarını da sınırlandırmakta ve erken dönemde taburcu olabilmelerine olanak sağlamaktadır.

Parenteral olarak kullanılan antibiyotiklerin oral antibiyotiklere dönüştürülme işleminde genellikle aşağıdaki antibiyotikler tercih edilirler. Bunlar:

Amoksisilin, Ampisilin, Ampisilin-Sulbaktam, Fusidik Asid, Klindamisin, Kloramfenikol, Moksifloksasin, Levofloksasin, Siprofloksasin, Linezolid, Metranidazol, Sefuroksim, Amoksisilin-Klavulanat, Sefiksime ve Sefaklor.

Hastanede gelişen pnömoni hastalarının parenteral tedavilerinin tercih edilebilecek ardışık tedavi dönüşüm seçenekleri Tablo 9'da gösterilmiştir [86-88].

Minimal İnhibitor Konsantrasyon (MİK) Değeri Yüksek Bakterilerin Tedavisinde Antibiyotiklerin Uzamış veya Sürekli İnfüzyon Uygulaması

Patojenlerin giderek artan direnç riski karşısında antimikrobialların farmakokinetik/farmakodinamik özelliklerine uygun verilmesini sağlamak önemlidir. Konsantrasyona bağımlı antibiyotikler için doz arttırarak veya zamana bağımlı antibiyotikler için uzamış veya sürekli infüzyon ile vererek antimikrobiyal etkiyi arttırmak mümkün olabilir. Bu sayede, yüksek MİK değeri olan patojenler için etkili tedavi elde edilebilir, direnç gelişimi önlenebilir ve potansiyel olarak farmako-ekonomik yarar sağlanmış olur.

Dokulardaki ilaç konsantrasyonu patojenin MİK'inin altında kalırsa tedavi sırasında direnç gelişir. Piperasillin-Tazobaktam ve Karbapenemlerin konsantrasyonunun MİK'in üzerinde kalması (T>MİK) tedavi etkinliği ile yakın ilişkilidir. Bakterisidal aktivite elde etmek için gerekli olan T>MİK; Karbapenemler için doz aralığının %40'ı, Piperasillin-Tazobaktam için %50'sidir. Bu ise sürekli veya uzamış infüzyonla elde edilebilir. Piperasillin-Tazobaktam, Sefepim ve Meropenem'in 3-4 saatlik infüzyonuyla yüksek MİK'i olan gram negatiflere bağlı VİP tedavisinde bu etkinin elde edildiği gösterilmiştir [89-92]. İmipenem ise stabilitesini koruyamadığı için uzamış infüzyon için uygun değildir. Uzamış infüzyon için renal fonksiyonu normal hastalarda şu başlangıç dozları kullanılmaktadır:

- Piperasillin-Tazobaktam: Her 8 saatte bir 4.5 g 4 saatlik İV infüzyon veya başlangıç 4.5g 30 dk.lık bolusun ardından her 24 saatte bir 18 g sürekli İV infüzyon
- Meropenem: Her 8 saatte bir 1-2 g 3 saatlik İV infüzyon
- Sefepim: Her 8 saatte bir 2 g 3 saatlik İV infüzyon

Patojenin MİK değeri düşükse klasik dozda verilebilir.

Çoğunluğu gözlemsel ve randomize olmayan çalışmalara dayanan bir meta analizde Karbapenem veya Piperasillin-Tazobaktam'ın sürekli veya uzamış infüzyonu ile kısa süreli infüzyonu karşılaştırıldığında mortaliteyi düşürmek üzerinde olumlu etki yaptığı fakat klinik iyileşmede bir fark olmadığı ortaya konmuştur [89]. Ancak, bu meta analize ağır hastaların alınması ve dahil edilen çalışmaların randomize olmaması bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Bu meta analiz sonra yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada; yaklaşık yarısını pnömonilerin oluşturduğu ciddi sepsisli hastalarda Piperasillin-Tazobaktam, Meropenem ve Tikarsillin-Klavulonatin sürekli infüzyonu ile hastaların %82'sinde, kısa süreli infüzyonu ile %29'unda plazma antibiyotik konsantrasyonları MİK'in üzerinde kalmıştır [90]. Bu çalışmada sürekli infüzyon verilen hastalarda klinik iyileşme oranı %43'e karşılık %70 ile daha yüksek olmuştur. Bir başka meta analizde ciddi akut enfeksiyonlarda sürekli veya uzamış infüzyonun mortalite, enfeksiyon rekürrensi ve klinik iyileşme yönünden bir farklılık yaratmadığı gösterilmiştir [93]. Ancak, bu meta analizde MDR ve yüksek MİK'li patojenler iyi tanımlanmamıştır. Çok yakın tarihli bir başka meta analizde ise, nozokomiyal pnömoni tedavisinde Beta-laktam antibiyotiklerin uzamış ve kısa süreli infüzyonlarını karşılaştıran 10 çalışma değerlendirilmiş ve uzamış infüzyonla daha yüksek klinik iyileşme oranları sağlandığı, ancak mortalite üzerinde ciddi fark göstermediği ortaya konmuştur [91].

Sonuç olarak; Piperasillin-Tazobaktam ve Meropenem gibi antibiyotiklerin uzamış infüzyonuyla özellikle MİK değeri yüksek patojenlerde daha etkili sonuçlar alınması teorik olarak mümkündür. Bugüne kadar yapılmış klinik çalışmalarda bir homojenite olmadığı için sonuçlar farklılık gösterse de, uzamış infüzyonun en azından klasik uygulama kadar etkili olduğu, hatta daha yüksek etkinlik gösterme potansiyeli olduğu kuvvetle düşünülmektedir.

Karbapenemaz Yapan Bakterilerle Gelişen Pnömonilerde Tedavi Seçenekleri

Karbapenemaz yapan bakterilerle gelişen enfeksiyonlar tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli sorun haline gelmektedir. Bunlar arasında en önemlileri *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleridir. Bunların tedavilerinde ilk önce duyarlı oldukları herhangi bir grup antibiyotik varsa tercih edilmelidir. Ancak direnç aktarımı nedeniyle bu bakteriler genellikle kullanılmakta olan antibiyotiklerin birçoğuna dirençlidirler. Çoğu zaman Kolistin tek alternatif olarak görülmekle birlikte, bu antibiyotiğe de dirençli kökenler gittikçe artmaktadır. Bazı kökenler Aminoglikozit, Kotrimoksazol ve Tetrasiklin gibi eski antibiyotiklere duyarlı olabilir. Ancak bu antibiyotiklerin tek başlarına kullanımlarında klinik ve mikrobiyolojik yanıtın düşük olacağı ve tekrar dirençli kökenlerin açığa çıkacağı akılda tutulmalıdır.

Bu etkenlerle gelişen enfeksiyonların tedavisindeki güçlükler nedeniyle çeşitli alternatif uygulamalar araştırılmaktadır. Aşağıda etken ve duyarlılık bazında bu durumlar irdelenmektedir.

- Kotrimoksazole duyarlı *Acinetobacter* türleri: Bu durumda kombinasyon tedavisi içerisinde kotrimoksazol eklenebilir. Tek başına kullanılması önerilmemektedir.
- Sulbaktam duyarlı *Acinetobacter* türleri: Sulbaktamın *Acinetobacter* türleri üzerine intrensek etkinliği bulunmaktadır. Duyarlı kökenlerle gelişen enfeksiyonlarda Sulbaktam mutlaka kombinasyon tedavisi içerisinde kullanılmalıdır. Sulbaktamın Karbapenemler, Aminoglikozitler ve Kolistin ile sinerjistik etkili olduğu akılda tutulmalıdır [94,95].
- Tigesikline duyarlı *Acinetobacter* türleri: Çok ilaca dirençli olan *Acinetobacter baumannii* pnömonisinde Tigesiklin bir alternatif olarak ortaya çıkmış olsa da, çalışmalar Tigesiklin kullanımının mortalite artışı ile ilişkili bulunduğunu göstermektedir [96,97]. FDA tarafından bu konuda bir uyarı yayınlanmıştır. Bu yüzden, ancak başka bir antibiyotik seçeneği olmadığı durumda, bu uyarı göz önünde bulundurularak hastaya göre karar verilmesi uygun olacaktır.
- Sadece Kolistine duyarlı *Acinetobacter* veya *Pseudomonas* türleri: Kolistin klinik ve mikrobiyolojik etkinlik için tek başına kullanılmamalıdır. Dirençli görünse bile bir Karbapenem ile kombinasyonu önerilmektedir [98]. İnhalasyon yolu ile Kolistin uygulamasının mikrobiyolojik eradikasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Sıklıkla böbrek fonksiyonu bozukluğuna yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
- Panrezistan *Acinetobacter* veya *Pseudomonas* türleri: Kombinasyon tedavisi MİK değerleri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. MİK değerleri daha dü-

şük olan antibiyotikler ile kombinasyon, yüksek doz uygulama, uzun süreli/sürekli infüzyon uygulamaları yapılabilir. Sulbaktamın tedaviye eklenmesi ile (Karbapenem+Sulbaktam ya da Sefepim+Sulbaktam) MİK değerlerinde düşme görüleceği ve kırılma noktasının aşılabilceği bildirilmektedir [99]. İntravenöz Fosfomisin preparatlarının etkin olduğunu ve kombinasyon tedavisine eklenebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur [100]. Faz çalışmaları devam etmekte olan Avibaktam, Relebaktam içeren kombinasyonlar ümit verici görünmektedir.

- Sadece Kolistine duyarlı *Klebsiella* türleri: Kolistin çoğu zaman güvenle kullanılabilir. Ancak klinik ve mikrobiyolojik etkinlik için tek başına kullanılmamalıdır. Dirençli görünse bile bir Karbapenem ile kombinasyonu önerilmektedir.
- Karbapenemaz üreten panrezistan *Klebsiella* türleri: Karbapenemazların affinitesi Ertapeneme göre daha yüksektir. Ortamda farklı karbapenemlerin bulunması halinde bu enzimler Ertapeneme saldıracak, diğer karbapenem aradan sıyrılarak işlev görecektir düşüncesi ile Meropenem+Ertapenem (çift Karbapenem/double Karbapenem) uygulamasını öneren çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle Kolistin MİK değerlerinin düşük olduğu kökenlerde Kolistinin Ertapenem+Meropenem ile kombinasyonunun etkin olduğu bildirilmektedir [101-103].

İnhalasyon Yoluyla Antibiyotik Kullanımı

Çok ilaca dirençli bakterilerle gelişen pnömoniler nedeniyle inhalasyon yoluyla antibiyotik kullanımı ihtiyacı giderek artmaktadır. Aztreonam, Tobramisin ve Kolistin inhalasyon yoluyla kullanılabilen antibiyotiklerdir. Bunlarla ilgili deneyimler büyük oranda kistik fibrozisli hastalardan edinilmiştir. Çalışmalara bakıldığında tedaviye inhale antibiyotik eklenmesi, mikrobiyolojik eradikasyona yardımcı olmaktadır. Ancak sağ kalıma etkisi, semptomların azalması, klinik ve mikrobiyolojik etkinlik için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır [104,105]. İnhalasyon antibiyotiklerinin nebülizatörle doz ve kullanım sıklıkları aşağıdadır:

- Kolistin: 3x1/2 flk (1 flk 10 mL serum fizyolojik ile sulandırılıp 5 mL)
- Tobramisin: 2x1 ampul
- Amikasin: 250-500 mg dozlarında (2 mL) 2x1
- Aztreonam: İnhalasyon için hazırlanmış solüsyon 3x1

Tedavi Yanıtı Olmayan Hastaya Yaklaşım

Tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda;

- Tanı ve ayırıcı tanı tekrar gözden geçirilmelidir.
- Olası ikincil tanılar değerlendirilmelidir (pulmoner tromboemboli, alveolar hemoraji, mukus tıkaç, ateletazi, ARDS, yeni enfeksiyon odakları, vd)
- Alınmış olan kültür sonuçları ve MİK değerleri multidisipliner yaklaşımla yeniden değerlendirilmelidir.
- Kültürler tekrarlanmalı ve gerekirse invazif yöntemlerle örnek alınması düşünülmelidir.
- Antibiyotiklerin klasik dışı uygulamaları planlanmalıdır (uzun infüzyon, inhalasyon yolu, yüksek doz, vb).

HGP Tedavi Süresi

Hastanede gelişen pnömoni için uygulanacak ampirik tedavi, başlangıçta çok ilaca dirençli (ÇİD) patojenleri kapsayacak şekildedir. İzlemede klinik ve mikrobiyolojik verilerin elde edilmesinden sonra, tekrar düzenlenmesi gerekebilir ve bu antibiyotik sayı ve spektrumunun azaltılması şeklinde olabilir. Bu yaklaşım çok ilaca direncin kontrolünü sağlar ve ilaca bağlı toksisite gelişimini engeller [106].

Hem HGP hem de VİP'de; ATS/IDSA 2016 rehberi doğrultusunda, etkeni izole edilen ve antibiyotik direnç sorunu bulunmayan duyarlı patojenlerle gelişen enfeksiyonlarda önerilen optimal tedavi süresi ortalama 7 gündür. Burada belirleyici olan ana unsurlar, hastanın kliniği, radyolojik ve laboratuvar parametrelerin düzelme durumudur. Bunun dışında ampirik antibiyotik tedavi kombinasyonunu ve tedavi süresini etkileyen diğer faktörler arasında, o kuruma ait bakteri florası ve antibiyotik duyarlılıkları gibi lokal epidemiyolojik özellikler, ÇİD patojenleri ile önceden kolonizasyon öyküsü, daha önce hastanede yatış ve antibiyotik tedavisi öyküsü ve hastalığın şiddeti yer almaktadır [5].

Hastanede gelişen pnömonide etken MRSA ise, önerilen optimal antibiyotik tedavi süresi 14 gündür. Benzer şekilde *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas* spp. gibi nonfermentatif bakterilerin neden olduğu HGP'li hastalarda da tedavi süresi 14 güne uzatılabilir. Bu bakterilerin neden olduğu invazif enfeksiyonlar ile aspergillus enfeksiyonlarında, tedavi süresinin daha uzun tutulabileceği belirtilmektedir [5].

Hastanede gelişen pnömoni ve ventilatörle ilişkili pnömonili hastaların tedavisinde "de-eskalasyon" yaklaşımı önerilmektedir. Bu yaklaşım, ampirik olarak düzenlenen geniş spektrumlu antibiyotik tedavi rejiminde antimikrobiyal ajan değişikliği veya kombinasyon tedavisinden monoterapiye geçiş ile daha daraltılmış antibiyotik rejim değişikliğine geçilmesini yansıtır. Sabit antibiyotik tedavisi ise tedavi tamamlanana kadar geniş spektrumlu antibiyotik rejimine devam etmeyi gerektirmektedir [5].

Bazı çalışmalar "de-eskalasyon" uygulamasının VİP tedavisinde iyileştirilmiş klinik sonuçlar elde edildiğini ortaya koymuştur [107-111]. Kısa süreli tedavinin etkinliğinden yola çıkılarak, 2013 Almanya rehberinde HGP için tedavi başlandıktan 48-72 saat sonra kültür antibiyogram sonuçları doğrultusunda "de-eskalasyon" uygulanması, 8 gün boyunca da tedaviye devam edilmesi önerilmektedir [112]. Tedavi süreleri konusunda yapılan bir meta analizde; nonfermentatif gram negatif bakterilerin neden olduğu VİP'de 7-8 gün uygulanan kısa süreli tedavilerin nüks gelişimine neden oldukları bildirilmiştir. Bu nedenle fermentatif olmayan gram negatif bakterilerin neden olduğu VİP'de tedavi süresinin daha uzun tutulması gerektiği düşünülmüştür [113]. ÇİD VİP veya tekrarlayan VİP için optimal tedavi süresi henüz belirlenmemiştir [114].

Özetle, etken patojen belli olur olmaz tedavi etkene özgü olacak şekilde düzenlenmeli ve uygun başlangıç antibiyotik tedavisi alanlarda tedavi yanıtı ve klinik durum göz önünde bulundurularak tedavi süresi 14-21 günden 7 güne kısaltılmalıdır [19,115]. Başlangıçta kombinasyon tedavisi, ancak

çok ilaca dirençli gram negatif organizmaların varlığında veya septik şoka yatkınlığı yüksek olan hastalarda tercih edilmelidir. Tedavi başlangıcından 2-3 gün sonra kombinasyon tedavisinin gerekliliği yeniden değerlendirilmelidir. Etken olarak duyarlı bir patojen gösteriliyorsa veya hasta stabilize olmuşsa (klinik düzelme, tedavi başarısı gözlenirse) tedavi süresi klinik, mikrobiyolojik veriler, biyolojik belirteçler ve radyolojik olarak hastanın yeniden değerlendirilmesinin ardından monoterapiye indirilmelidir [112,115]. İlacın seçimi, lokal patojen spektrum ve direnç profili ışığında yapılmalıdır.

Ventilatörle ilişkili pnömoni için doğru, odaklanmış ampirik tedavi seçeneklerini belirlemek amacıyla, o merkeze ait endotrakeal aspirat kültür sonuçlarını yansıtan sürveyans verileri göz önüne alınmalıdır [116]. Özellikle ÇİD patojenleri ile kültür pozitif VİP hastalarında rutin sürveyans kültürlerinin “de-eskalasyonu”un yönlendirilmesinde ve antibiyotik kullanımının azaltılmasında yardımcı olabileceği belirtilmiştir [117].

Hastanede Gelişen Pnömoni ve Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tanısında Biyomarkerların ve Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skorunun Kullanımı

Biyolojik belirteçlerin kullanılma gerekçesi, VİP tanısı ve yönetimi için klinik değerlendirmenin yetersiz kalması ve biyolojik belirteçlerin hastalığın erken tanısı ve tedavinin takibini kolaylaştırmak amaçlıdır [118]. Ventilatörle ilişkili pnömonide farklı çalışmalarda miyeloid hücreler-1 üzerinde ekspresye olan çözünür formda tetikleyici reseptör (sTREM-1), PCT, CRP, copeptin, IL-1 β , IL-8 de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik belirteçler ve seri oksijenasyon ölçümleri araştırılmıştır [70,116,119-122].

En iyi çalışılan ve gelecek vaad eden serum biyobelirteci prokalsitonindir [118]. Prokalsitonin düzeyi, inflamasyona yanıt olarak artar ve bakteriyel ve nonbakteriyel inflamatuvar durumların ayırt edilmesinde yararlıdır [122]. Serum PCT'nin seri ölçümleri, sonuçlar üzerinde olumsuz bir etki yaratmadan, antibiyotik tedavi süresinin azaltılabileceğini göstermiştir [123-125]. Başlangıç PCT değerlerinin %80'den fazla düşmesi ya da 0.5 mikrogram/ml'nin altına düşmesi antibiyotik kesilmesi konusunda yol göstericidir [126]. Ventilatörle ilişkili pnömonide tedavi süresinin belirlenmesi ve tedavinin PCT'ye bağlı olarak erken dönemde kesilmesi konusunda daha fazla çalışmaya gereksinim duyulsa da, ATS/IDSA 2016 rehberi HGP/VİP'li hastalarda antibiyotik tedavinin kesilmesinde tek başına klinik kriterlerden ziyade, PCT düzeyi ile birlikte klinik kriterlerin kullanımını önermektedir.

Klinik pulmoner enfeksiyon skorunun seri olarak ölçümünün antibiyotik tedavi süresine kılavuzluk etmeye yardımcı olabileceği ve gram boyama içeren iyi bir alt solunum yolu örneği ile birlikte kullanıldığında bu skorunun daha değerli olabileceği bazı çalışmalarda belirtilmiştir [71,127].

Günümüzde biyolojik belirteçler için veriler güvenilir bulunmayacak ölçüde çelişkilidir. Nitekim ATS/IDSA 2016 rehberinde HGP/VİP şüpheli hastalarda başlangıç antibiyotik tedavisine başlama kararında, biyobelirteçlerden serum PCT, bronkoalveoler lavaj sıvısında sTREM-1, serum CRP, modifiye klinik pulmoner enfeksiyon skoru (mCPIS) ve klinik kriterlerin birlikte kullanımından ziyade, sadece klinik kriterlerin kulla-

nımı önerilmektedir (PCT ve sTREM-1 için; güçlü öneri, orta kalitede kanıt, CRP ve mCPIS için; zayıf öneri, düşük kalitede kanıt). Bu rehberde ayrıca, HGP/VİP şüpheli hastalarda antibiyotik tedavisinin kesilmesinde CPIS'nun kullanılması önerilmemektedir [5].

Gelecekte biyolojik belirteçlerin, klinik ve kültür kriterleriyle birlikte HGP yönetimine yararlı olacağı düşünülmektedir. Klinik ciddiyet skorları ve oksijenasyon seri ölçümlerinin birlikte kullanılmasının, tedavi süresinin azaltılması ve antibiyotik “de-eskalasyonu”nun uygulanmasında faydalı olabileceği belirtilmiştir [116,118].

Hastanede Gelişen Pnömoninin Önlenmesi

1. Sürveyans

- Hastanede gelişen enfeksiyon eğilimlerini saptamak, salgınları belirlemek ve diğer olası enfeksiyon kontrol problemlerini ortaya koymak için sürveyans yapılmalıdır.
- Klinik, epidemiyolojik ve enfeksiyon kontrol önlemleri açısından özel durumlar dışındaki hastalardan, ekipmanlardan, solunum tedavi gereçlerinden, solunum fonksiyon testi veya anestezide kullanılan solunum gereçlerinden rutin sürveyans kültürlerinin yapılması önerilmemektedir.
- Sürveyans kültürleri rutin olarak önerilmemekle birlikte, her merkez hasta grubu ve laboratuvar olanaklarına göre bir sürveyans programı oluşturabilir. Önceden alınan trakeal aspirat kültür sonuçları ampirik antibiyotik tedavisinin düzenlenmesinde yol göstermektedir. Rutin programlı sürveyans yapılmıyorsa ünite florası göz önünde bulundurulmalıdır.

2. Mikroorganizma Bulaşının Önlenmesi

- Standart Önlemler**
 - El hijyeni ve koruyucu ekipman (eldiven, koruyucu önlük, maske ve gözlük) kullanımı gibi standart önlemlere uyulmalıdır.
 - İzolasyon:** Tanımlanmış veya şüphe edilen bulaşıcı hastalığı olan, epidemiyolojik olarak önemli ve/veya çoklu antibiyotik direnci olan bir patojenle enfeksiyon veya kolonizasyonu tespit edilen hastalara standart önlemlere ek olarak izolasyon önlemleri alınmalıdır.
- Özel Önlemler:** VİP'nin önlenmesi için Amerikan Halk Sağlığı Epidemiyoloji Derneği (The Society for Healthcare Epidemiology of America, SHEA) 2014 önerileri uygulanmalıdır [128].

3. Konağa Ait Enfeksiyon Risk Faktörlerinin Düzeltilmesi

- Bağışıklama**
 - Endikasyon grubu hastalarda pnömokok ve influenza aşılı yapılmalıdır.
 - Bu hastalara bakım veren sağlık personelinin influenza aşısı yapılmış olmalıdır.
 - Bağışıklama için Türkiye EKMUD Erişkin Bağışıklama Rehberi 2016 önerileri uygulanmalıdır [129].
 - Burunda MRSA kolonizasyonu saptanan hastalara intranazal mupirosin tedavisi 5 gün süresince günde 2 kez uygulanır.

Ventilatörle İlişkili Pnömonin Önlenmesi İçin Özet Öneriler

Ventilatör ilişkili Pnömoni korumaya yönelik yaklaşımlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir [128].

- 1) Temel uygulamalar:
 - a) Mümkünse entübasyondan kaçınılmalıdır. Noninvazif pozitif basınçlı ventilasyon tercih edilmelidir.
 - b) Sedasyon minimize edilmelidir.
 - i) Mümkün olduğunca ventilatöre bağlı hastalara sedatif verilmemelidir.
 - ii) Kontrendikasyon olmayan hastalarda günde bir kez sedasyona ara verilmelidir.
 - iii) Kontrendikasyon olmayan hastaların günde bir kez ekstübasyona hazır olup olmadığı değerlendirilmelidir.
 - iv) Spontan uyandırma denemeleri ile spontan nefes alma denemeleri birlikte yürütülmelidir.
 - c) Fiziksel kondisyon korunmalı ve iyileştirilmelidir.
 - i) Erken egzersiz programı ve mobilizasyona başlanması sağlanmalıdır
 - d) Endotrakeal tüp kafı üzerinde sekresyonların birikmesi en aza indirilmelidir.
 - i) 48-72 saatten daha fazla entübe kalması öngörülen hastalarda subglottik drenaj girişi olan endotrakeal tüp kullanılmalıdır.
 - e) Yatak başı 30-45 derece yükseltilmelidir.
 - f) Ventilatör devreleri devamlı kullanılmalıdır.
 - i) Ventilatör devreleri sadece görünür şekilde kirliliğe veya çalışmıyorsa değiştirilmelidir.
 - ii) Respiratuar bakım ekipmanının sterilizasyon ve dezenfeksiyonu için CDC/HICPAC rehberi takip edilmelidir [130].
- 2) Özel yaklaşımlar
 - a) Mekanik ventilasyon, hastanede kalış süresi ve/veya mortaliteyi azaltan, ancak muhtemel riskleri konusunda yetersiz veri olan müdahaleler
 - i) Gastrointestinal sistemin (ağız dahil) mikrobiyal yükünü azaltmak için orofarinksin selektif dekontaminasyonu yapılmalıdır.
 - b) VİP oranlarını azaltan fakat mekanik ventilasyon süresine, kalış süresine ve mortaliteye etkisi konusundaki veriler yetersiz olan müdahaleler
 - i) Klorheksidinle ağız bakımı yapılması
 - ii) Ultra ince poliüretan endotrakeal tüp kabloları kullanılması
 - iii) Endotrakeal tüp basıncının otomatik kontrolünün sağlanması
 - iv) Trakeal aspirasyondan önce serum fizyolojik uygulanması

Gelecekte Araştırmaya Açık Konular:

Aşağıda belirlenen konular üzerine yapılacak araştırmalar HGP konusunda pek çok bilinmeyen konuya ışık tutacak özelliktedir:

- Yoğun bakımlarda *Acinetobacter* spp. enfeksiyonu için risk faktörleri
- Yoğun bakımlarda Karbapenem dirençli enterobakter (CRE) enfeksiyonları için risk faktörleri

- Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı
 - Non-invazif tanı yöntemlerinin (endotrakeal aspirat & mini-BAL / kantitatif & semi-kantitatif) karşılaştırılması (antibiyotik kullanımı, antibiyotik direnci, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım süresi, mortalite ve maliyete etkileri)
 - CPIS'unun yeri
- Ventilatörle ilişkili pnömoni tedavisi
 - Kısa süreli (10 günden kısa) ve uzun süreli (15 günden kısa) antiyotik kullanımlarının karşılaştırılması (antibiyotik direnci, tedavi başarısızlığı, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım süresi, mortalite ve maliyete etkileri) / Nüks için risk faktörleri
 - XDR gram negatif enfeksiyonlarda antibiyotik (Kolistin) tedavilerinin (sadece sistemik & sistemik ve inhale) karşılaştırılması (antibiyotik direnci, tedavi başarısızlığı, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım süresi, mortalite ve maliyete etkileri)
- Ventilatörle ilişkili trakeobronşit tanısı
 - Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi'nin yeri
- Ventilatörle ilişkili trakeobronşit tedavisi
 - Antibiyotik tedavilerinin (sadece inhale/ inhale ve sistemik) karşılaştırılması (antibiyotik direnci, tedavi başarısızlığı, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım süresi, mortalite ve maliyete etkileri)

KAYNAKLAR

1. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. Türk Toraks Dergisi, 2009;10(Ek 6):1-24.
2. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, et al. Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health-care-associated pneumonia. Arch Intern Med 2008;168:2205-10.
3. Wunderink RG. Community-acquired pneumonia versus health-care-associated pneumonia. The returning pendulum. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:896-8.
4. Erbey H, Kaptan Y, Aydemir Ş, ve ark. Risk factors for drug-resistant community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:A3944.
5. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 2016;63:e61-e111.
6. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. Effect of ventilator-associated tracheobronchitis on outcome in patients without chronic respiratory failure: a case-control study. Crit Care 2005;9:R238-45.
7. Ak O, Batirel A, Ozer S, Colakoglu S. Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: A prospective cohort study. Med Sci Monit 2011;17:PH29-34.
8. Geyik MF, Hoşoğlu S, Ayaz C, et al. Surveillance of nosocomial infections in Dicle University Hospital: a ten-year experience. Turk J Med Sci 2008;38:587-93.
9. Arda B. Hastane İnfeksiyonları: Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı. ANKEM Dergisi 2014;28:208-11.
10. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. N Engl J Med 2010;362:1804-13.
11. Candevir A, Kurtaran B, Kibar F, et al. Invasive device-associated nosocomial infections of a teaching hospital in Turkey; four years' experience. Turk J Med Sci 2011;41:137-47.

12. Yalçın A, Şen E, Erol S, ve ark. Solunum yoğun bakım ünitesindeki enfeksiyon etkenleri ve direnç sorunu. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2013;5:17-24.
13. Ok G, Hörü G, Tok D, ve ark. Celal Bayar Üniversitesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Hastane Enfeksiyonlarının Sürveyansı. *Yoğun Bakım Dergisi* 2007;7:452-7.
14. Lynch JP 3rd. Hospital acquired pneumonia: Risk factors, microbiology and treatment. *Chest* 2001; 119:373S-84S.
15. Avcı M, Özgenç O, Coşkun A, et al. Hospital-acquired pneumonia in nonintensive care unit wards. *Turk J Med Sci* 2010;40:357-363.
16. Rello J. Bench-to-bedside review: Therapeutic options and issues in the management of ventilator-associated bacterial pneumonia. *Critical Care* 2005;9:259-65.
17. Magill SS, Edwards JR, Fridkin SK, et al. Survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014;370:2542-3.
18. Esen S, Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004;36:144-8.
19. American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America Guidelines for the management of adults with hospital acquired, ventilator associated, and health care associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
20. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control* 2012;40:396-407.
21. Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. *Am J Infect Control* 2014;42:942-56.
22. Leblebicioglu H, Erben N, Rosenthal VD, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) national report on device-associated infection rates in 19 cities of Turkey, data summary for 2003-2012. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014;13:51.
23. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device associated module. *Am J Infect Control* 2013;41:286-300.
24. Koulanti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:1999-2006.
25. Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, et al. National trends in patient safety for four common conditions, 2005-2011. *N Engl J Med* 2014;370:341-51.
26. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu 2014, Mayıs 2015, 1-32.
27. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu 2015, Ağustos 2016, 1-43.
28. Taşırkulu H, Memiş D, İnal MT, Turan N. yoğun bakım hastalarında ventilatör ilişkili pnömoni insidansının araştırılması. *J Turk Soc Intens Care* 2016;14:28-38.
29. Sevinç C, Şahbaz C, Uysal Ü, et al. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılımı ve prognoza etkili faktörler. *Tüberküloz Toraks* 2007;55:153-9.
30. Melsen WC, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013;13:665-71.
31. Ağırbaş İ. Hastane Enfeksiyonları maliyet analizi. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri 2013. <http://acikarsiv.ankara.edu.tr/browse/24778>
32. File MT, Barlett JG, Bond S. Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-microbiology-and-diagnosis-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults.2017>.
33. Hurley JC. Worldwide variation in incidence of Acinetobacter associated ventilator associated pneumonia: a meta regression. *BMC Infect Dis* 2016;16: 577.
34. Rosenthal VD, Al-Abdely HM, El-Khaly AA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device associated module. *Am J Infect Control* 2016;44:1495-504.
35. Özvatan T, Akalin H, Sınırtaş M, et al. Nosocomial Acinetobacter pneumonia: Treatment and prognostic factors in 356 cases. *Respirology* 2016;21:363-9.
36. Çakar A, Akyön Y, Gür D, et al. Investigation of carbapenemases in carbapenem-resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae strains isolated in 2014 in Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50:21-33.
37. İnan A, Özgültekin A, Akçay SS, et al. Alterations in bacterial spectrum and increasing resistance rates in isolated microorganisms from device-associated infections in an Intensive Care Unit of a teaching hospital in Istanbul, Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2012;65:146-51.
38. Tükenmez Tigen E, Doğru A, Koltka EN, et al. Device associated nosocomial infection rates and distribution of antimicrobial resistance in a medical surgical intensive care unit in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2014; 67: 5-8.
39. Mirza HC, Sancak B, Gür D. The Prevalence of Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus and Heterogeneous VISA Among Methicillin-Resistant Strains Isolated from Pediatric Population in a Turkish University Hospital. *Microb Drug Resist* 2015;21:537-44.
40. Hyo-Lim Hong, Sang-Bum Hong, Gwang-Beom Ko, et al. viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS One* 2014;9:e95865.
41. Micek ST, Chew B, Hampton N, et al. A case-control study assessing the impact of non-ventilated hospital acquired pneumonia on patient outcomes. *Chest* 2016;150:1008-14.
42. Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol* 2007;45:321-46.
43. Griffin M, Kosmisky DE, Templin MA, et al. Antifungal use in immunocompetent, critically ill patient with pneumonia does not improve clinical outcomes. *Heart&Lung* 2016;45:538-43.
44. Albert M, Williamson D, Muscedere J, et al. Candida in the respiratory tract secretions of critically ill patients and the impact of antifungal treatment: a randomized placebo controlled pilot trial (CANTREAT study). *Intensive Care Med* 2014;40:1313-22.
45. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care* 2011;1:37.
46. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for in term standard definitions for acquired resistance. *Clin Microb Infect* 2012;18:268-81.
47. Canton R, Ruiz-Garbajosa P. Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:477-85.
48. DiPasquale M, Aliberti S, Mantero M, et al. Non-intensive care unit acquired pneumonia: A new clinical entity? *Int J Mol Sci* 2016;17:287.
49. Scheld WM. Developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172 Suppl: 42-53.

50. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 2005;50:739-41.
51. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1647-55.
52. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002;20:1483-9.
53. Rello J, Quintana E, Ausina V, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991;100:439-44.
54. Dodek P, Keenan S, Cook D, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 2004;141:305-13.
55. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, et al. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator associated pneumonia. *Chest* 1992;101:458-63.
56. Carraro E, Cook C, Evans D, et al. Lack of added predictive value of portable chest radiography in diagnosing ventilator associated pulmonary infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2014;15:739-44.
57. Craven DE, Hjalmarson KI. Ventilator associated tracheobronchitis and pneumonia: thinking outside of the box. *Clin Infect Dis* 2010;51:S59-66.
58. Zagli G, Cozzolino M, Terreni A, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a pilot, exploratory analysis of a new score based on procalcitonin and chest echography. *Chest* 2014;146:1578-85.
59. Mongodi S, Via G, Girard M, et al. Lung ultrasound for early diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Chest* 2016;149:969-80.
60. Wang G, Ji X, Xu Y, et al. Lung ultrasound: a promising tool to monitor ventilator associated pneumonia in critically ill patients. *Crit Care* 2016;20:320.
61. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi, Solunum Sistemi Örnekleri, Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Yayınları No: 10, Aralık 2015, Ankara ISBN: 978-605-84108-5-5, Çağhan Ofset Matbaacılık Ltd Şti.
62. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;30:CD006482.
63. Waters B, Muscedere J. A 2015 update on ventilator-associated pneumonia: new insights on its prevention, diagnosis, and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2015;17:496.
64. Tasbakan MS, Gurgun A, Basoglu OK, et al. Comparison of bronchoalveolar lavage and mini-bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pneumonia in immunocompromised patients. *Respiration* 2011;81:229-35.
65. Agbaht K, Diaz E, Munoz E, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: a study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007;35:2064-70.
66. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011;39:2048-58.
67. Liu D, Su LX, Guan W, et al. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2016;21:280-8.
68. Tanrıverdi H, Tor MM, Kart L, et al. Prognostic values of serum procalcitonin and C reactive protein levels in critically ill patients who developed ventilator associated pneumonia. *Ann Thorac Med* 2015;10:137-42.
69. Bloos F, Marshall JC, Dellinger RP, et al. Multinational observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study. *Crit Care* 2011;15:R88.
70. Hellyer TP, Morris AC, McAuley DF, et al. Diagnostic accuracy of pulmonary host inflammatory mediators in the exclusion of ventilator associated pneumonia. *Thorax* 2015;70:41-7.
71. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator associated pneumonia: The clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis* 2010;51:S131-S5.
72. Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care* 2011;56:1087-94.
73. Karacan Ö, Altaş O, Savaş Ş, et al. Yoğun Bakım Ünitelerimizdeki Alt Solunum Yolu İnfeksiyonları: 3 Yıllık Analiz. *Yoğun Bakım Dergisi* 2004;4:61-8.
74. Öncül A, Koçulu S, Eleveli K. Bir Devlet Hastanesi'nin yoğun bakım ünitelerinde kazanılan hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi: Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 2012;46:60-5.
75. Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, et al. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Crit Care* 2008;12:R62.
76. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. Outcomes of ventilated COPD patients with nosocomial tracheobronchitis: a case-control study. *Infection* 2004;32:210-6.
77. Dallas J, Skrupky L, Abebe N, et al. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed surgical and medical ICU population. *Chest* 2011;139:513-8.
78. Martin-Loeches I, Povoa P, Rodriguez A, et al. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2015;3:859-68.
79. Nseir S, Martin-Loeches I, Makris D, et al. Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2014;18:R129.
80. Kollef MH. How I diagnose and manage ventilator associated tracheobronchitis. *Med Intensiva* 2016;40:176-8.
81. Guillet CV, Vazquez R, Noe J, et al. A cohort study of bacteremic pneumonia: The importance of antibiotic resistance and appropriate initial therapy? *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e4708.
82. Enne VI, Personne Y, Grgic L, et al. Aetiology of hospital-acquired pneumonia and trends in antimicrobial resistance. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:252-8.
83. Boyce JM, Pop OF, Abreu-Lanfranco O, et al. A trial of discontinuation of empiric vancomycin therapy in patients with suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health care-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1163-8.
84. Arthur LE, Kizer RS, Selim AG, et al. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD004267.
85. Ewan V, Hellyer T, Newton J, et al. New horizons in hospital acquired pneumonia in older people. *Age Ageing* 2017;46:352-58.
86. Uni M, Nishimura N, Yamano Y, et al. Efficacy of early switch from intravenous to oral antimicrobials in patients with aspirational pneumonia: A prospective observational study. *Respir Investig* 2015;53: 225-31.
87. Lee RW, Lindstrom ST. Early switch to oral antibiotics and early discharge guidelines in the management of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2007;12:111-6.

88. Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, et al. High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:577-9.
89. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56:272-82.
90. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56:236-44.
91. Lal A, Jaoude P, El-Solh AA. Prolonged versus Intermittent Infusion of β -Lactams for the Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis. *Infect Chemother* 2016;48:81-90.
92. Fripiat F, Musuamba FT, Seidel L, et al. Modelled target attainment after meropenem infusion in patients with severe nosocomial pneumonia: the PROMESSE study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:207-16.
93. Shiu JR, Wang E, Tejani AM, Wasdell M. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. In: Tejani AM, editors. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2013. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008481.pub2>. Aralık 2016.
94. Chu H, Zhao L, Wang M, et al. Sulbactam-based therapy for *Acinetobacter baumannii* infection: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian J Infect Dis* 2013;17:389-94.
95. Ko WC, Lee HC, Chiang SR, et al. In vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:393-5.
96. Lee YT, Tsao SM, Hsueh PR. Clinical outcomes of tigecycline alone or in combination with other antimicrobial agents for the treatment of patients with healthcare-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:1211-20.
97. Tasbakan M, Pullukcu H, Sipahi O, et al. Is Tigecycline a good choice in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia? *J Chemother* 2011;23:345-9.
98. Taşbakan MS, Pullukcu H, Ekren PK, et al. Colistin use in ventilator-associated pneumonia due to panresistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Mikrobiyol Bul* 2009;43:61-70.
99. Kolaylı F, Semiz C, Vahaboglu H. In-vitro activity of oxyminocephalosporins with and without sulbactam against Class A Extended-spectrum β -lactamase producing *E.coli*. *J Microbiol Infect Dis* 2011;1:87-92.
100. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1351-70.
101. Oliva A, Gizzi F, Mascellino MT, et al. Bactericidal and synergistic activity of double-carbapenem regimen for infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:147-53.
102. Oliva A, Scorzoloni L, Castaldi D, et al. Double-carbapenem regimen, alone or in combination with colistin, in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp). *J Infect* 2017;74:103-6.
103. Cprek JB, Gallagher JC. Ertapenem-containing double-carbapenem therapy for treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* antimicrob. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60:669-73.
104. Zampieri FG, Nassar Jr AP, Gusmao-Flores D, et al. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015;19:150.
105. Yang JW, Fan LC, Lu HW, et al. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin Respir J* 2016;10:731-9.
106. Kollef MH. Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 2001;29:1473-5.
107. Joung MK, Lee JA, Moon SY, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care* 2011;15:R79.
108. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, et al. Deescalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40:32-40.
109. Raman K, Nailor MD, Nicolau DP, et al. Early antibiotic discontinuation in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative bronchoscopy cultures. *Crit Care Med* 2013;41:1656-63.
110. Capellier G, Mockly H, Charpentier C, et al. Early onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. *PLoS One* 2012;7:e41290.
111. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-98.
112. Dalhoff K, Ewig S, Guideline Development Group. Adult patients with nosocomial pneumonia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:634-40.
113. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, et al. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013;144:1759-67.
114. Garnacho-Montero J, Corcia-Palomo Y, Amaya-Villar R, et al. How to treat VAP due to MDR pathogens in ICU patients. *BMC Infect Dis* 2014;14:135.
115. Montravers P, Harpan A, Guivarch E. Current and future considerations for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Adv Ther* 2016;33:151-66.
116. Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med* 2015;41:34-48.
117. Luna CM, Sarquis S, Niederman MS, et al. Is a strategy based on routine endotracheal cultures the best way to prescribe antibiotics in ventilator-associated pneumonia? *Chest* 2013;144:63-71.
118. Waters B, Muscedere J. A 2015 Update on Ventilator-Associated Pneumonia: New Insights on Its Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2015;17:496.
119. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:451-8.
120. Grover V, Pantelidis P, Soni N, et al. A biomarker panel (Bioscore) incorporating monocytic surface and soluble TREM-1 has high discriminative value for ventilator associated pneumonia: a prospective observational study. *PLoS One* 2014;9:e109686.
121. Luyt CE, Guérin V, Combes A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:48-53.
122. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008;31:356-62.
123. Grover V, Pantelidis P, Soni N, et al. A biomarker panel (Bioscore) incorporating monocytic surface and soluble TREM-1 has high discriminative value for ventilator associated pneumonia: a prospective observational study. *PLoS One* 2014;9:e109686.
124. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009;34:1364-75.

125. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD007577.
126. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819-27.
127. 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.
128. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:915-36.
129. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) Erişkin Bağışıklama Rehberi 2016. Available at: <http://ekmud.org.tr/wp-content/uploads/EriskinBagisiklamaRehberi-web-1.pdf>. Accessed 12 December 2016.
130. Rutala WA, Weber DJ. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008. 2008; Available at: <https://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/Disinfection> Nov 2008. pdf. Aralık 2016.