



Nozokomiyal Pnömoni

Nosocomial Pneumonia

M. Arzu YETKİN¹

¹ SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Clinic of 2nd Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Numune Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

ÖZET

Hastane kökenli pnömoniler, tüm hastane infeksiyonlarının %15-20'sini oluşturur, buna karşın hastane infeksiyonu sonucu gelişen ölümlerin yaklaşık %60'ına neden olmaktadır. Bu hastalığa bağlı olarak hastanede kalım süresi ortalama olarak yedi-dokuz gün uzamaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde ve özellikle de ventilatöre bağlı hastalarda hastane kökenli pnömoni görülme sıklığı artmaktadır. Çoğu zaman infeksiyon çoklu dirençli mikroorganizmalarla gelişmektedir. Hastane kökenli pnömoni tanısı zor konulmaktadır. Mikrobiyolojik olarak tanıyı koymak için önerilen yöntemler arasında hangi yöntemin daha doğru tanıyı gösterdiği konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Erken tanı ve başlangıç antibiyotik tedavisinin uygunluğu tedavi başarısını etkileyen en önemli unsurlardır. Antibiyotik tedavisi, hastada bulunan risk faktörlerine ve ünitenin kendi florasına göre belirlenmeli ve ampirik olarak başlanmalıdır. Hastalara başlanan başlangıç tedavisi izole edilen etkenin antimikrobiyal duyarlılık sonucuna göre tekrar düzenlenmeli ve deeskalasyon yapılmalıdır. Antimikrobiyal tedaviye başlarken ilaç kombinasyonları veya tekli ilaç tedavisi önerilmektedir. Tedavi süresi hastanın klinik yanıtına ve izole edilen mikroorganizmanın duyarlılığına bağlı olarak belirlenir.

Anahtar Kelimeler: Hastane kökenli pnömoni, Tanı, Tedavi.

Geliş Tarihi: 01/03/2010 • Kabul Ediliş Tarihi: 10/03/2010

ABSTRACT

Hospital-acquired pneumonia accounts for up to 15% to 20% of all hospital-acquired infections and for 60% of deaths caused by nosocomial infections. The presence of hospital-acquired pneumonia increases hospital stay by an average of 7 to 9 days. Hospital-acquired pneumonia occurs more in intubated patients in intensive care units. Pneumonia diagnosis is generally very difficult. There is still no consensus as to the best microbiologic methods for hospital-acquired pneumonia, especially ventilator-associated pneumonia. Early, accurate diagnosis and treatment are essential in the management of pneumonia. Empirical antibiotic treatment should begin according to the risk factors and local epidemiological data of the unit. Antimicrobial treatment should be deescalated according to the antimicrobial susceptibility of the isolated microorganism. Combination antimicrobial treatment or monotherapy is suggested for the initial antimicrobial treatment. Duration of treatment is determined according to the patient's clinical response to therapy and information about the bacteriology of the infection.

Key Words: Hospital-acquired infections, Diagnosis, Treatment.

Received: 01/03/2010 • Accepted: 10/03/2010



Nozokomiyal pnömoni veya hastane kökenli pnömoni (HKP) şu şekilde tanımlanmaktadır: Hasta, hastaneye yattığında inkübasyon döneminde olmayan veya o enfeksiyonun belirti ve bulguları bulunmayan ve hastaneye yatışından 48-72 saat sonra gelişen pnömonilerdir (1). HKP tüm hastane enfeksiyonları arasında ikinci veya üçüncü sıklıkla gelişmektedir. Pnömoniler, tüm hastane enfeksiyonlarının %15-20'sini oluşturur, buna karşın hastane enfeksiyonu sonucu gelişen ölümlerin yaklaşık %60'ına neden olmaktadır. Bu hastalığa bağlı olarak hastanede kalım süresi ortalama olarak yedi-dokuz gün uzamakta ve maliyet artmaktadır. Gelişme oranı 1000 hasta başvurusunda 5-10 olgu olarak görülmekteyken, bu oran mekanik ventilatöre bağlı hastalarda 6-20 kat oranında artmaktadır (2). Görülme oranını etkileyen bir başka faktör de hastanın yattığı kliniklerdir. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde HKP görülme sıklığı artmaktadır. YBÜ'lerde yatan hastalarda gelişen enfeksiyonların yaklaşık olarak %25'ini HKP'ler oluşturmaktadır. Farklı çalışma sonuçlarına göre ventilatör tedavisi gören hastaların %28-85'inde pnömoni gelişebilmektedir ve gelişen pnömoniler ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) olarak adlandırılmaktadır (3,4). Yoğun bakımda kalış süresi dikkate alındığında 3700 hasta yatış gününde 12.5, ventilatöre bağlanan hastalarda 3700 ventilatör gününde 2.5-39 pnömoni gelişme oranları bildirilmektedir (5,6). Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda pnömoni gelişme riski, hastaların ventilatöre bağlı kaldığı oranda artmaktadır. Yapılan çalışmalarda, bu riskin ventilasyonun ilk günlerinde en yüksek olduğu ve gelişme sıklığı, ventilasyonun ilk beş gününde ortalama günlük olarak %3 oranında, 5.-10. günler arasında günlük %2 oranında ve daha sonraki günler için %1 olduğu bulunmuştur (7). Pnömoninin gelişme zamanı da oldukça önemli bir epidemiyolojik parametredir. Şöyle ki; hastaneye yatışın ilk dört gününde gelişen pnömoniler erken başlangıçlı pnömoni, beşinci gün ve daha sonrasında gelişenler ise geç başlangıçlı pnömoni olarak adlandırılmaktadır. Bu gruplandırmanın önemi, bu pnömonilere yol açan gerek etkenlerin farklılığı gerekse de prognoz açısındandır. Erken başlangıçlı pnömoniler genellikle toplum kökenli ve direnç oranları daha düşük mikroorganizmalarla gelişirken, geç başlangıçlı pnömoniler daha çok çoklu ilaç direncine sahip

mikroorganizmalarla gelişmekte ve bu hastalarda mortalite ve morbidite erken başlangıçlı pnömonilere nazaran daha yüksek olmaktadır. VİP gelişmesinde rol oynayan diğer risk faktörleri arasında altta yatan akciğer hastalığının varlığı, sepsis, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), nörolojik hastalık, travma ve önceki antibiyotik kullanımı sayılmaktadır. Pnömoniye bağlı kaba mortalite oranı %30-70 arasında değişmektedir. VİP'li hastalarda yapılan çalışmalarda pnömoniye atfedilen ölüm oranlarının %15-70 arasında değiştiği görülmektedir (2).

HKP tanısı koymak zordur. Tanıda enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenler beraber düşünülmelidir. Tanı zorluğu beraberinde gereksiz antibiyotik kullanımını ve bunun sonucunda da antibiyotiklere dirençli bakteri enfeksiyonu riskini, toksisite ve tedavi maliyetinde artışı getirmektedir. Bu nedenle doğru tanının konulması ve antibiyotik tedavisinin zamanında ve uygun olarak başlaması prognozu etkileyen en önemli faktörlerdir.

PATOGENEZ

Alt solunum yolu enfeksiyonu gelişebilmesi için, alt solunum yollarına yeterli miktarda virülan mikroorganizmanın ulaşması ve konak savunmasında bozulmanın da bu duruma eşlik etmesi gerekmektedir. HKP'lerde, hastaneye yatışın ilk 48. saatinde hastanın normal üst solunum yolu florasının hastanedeki dirençli mikroorganizmalarla yer değiştirmesi ve bu mikroorganizmaların aspirasyonu söz konusudur. HKP'ler başlıca üç yolla gelişmektedir; orofarenkse kolonize olan mikroorganizmaların mikroaspirasyonu yoluyla, inhalasyon yoluyla ve hematogen yolla olmaktadır. Orofarenkstekki mikroorganizmaların aspire edilebilmesi için konağa ait bazı faktörler gerekmektedir. Hastanın bilinç düzeyindeki değişiklikler, solunum sistemine uygulanan invaziv girişimler, mekanik ventilasyon, gastrointestinal sistemin invaziv girişimleri ve cerrahi girişimler bunların başında gelmektedir. Endotrakeal tüp yerleştirilmesinin hemen ardından hastalarda tüp balonunun kenarındaki mukozada mukoza hasarlanması ve mukosilyer aktivitede bozulma meydana gelmektedir. Entübasyon tüpü balonunun kenarından mikroaspirasyonlar oluşmakta ve böylelikle de mikroorganizmaların solunum yollarına doğrudan bulaşı olmaktadır. Ayrıca, entübasyon



tüpünün içerisinde gelişen biyofilm tabakasına yerleşen mikroorganizmaların da aspirasyon sırasında veya serum fizyolojik uygulama sırasında alt solunum yollarına gidebilmesi olmaktadır. Bunun yanı sıra yoğun bakım hastalarında sağlık personeli aracılığıyla kontaminasyon olabilmektedir. Kontamine solunum cihazları, entübasyon tüpleri ve nebulizasyon cihazlarından kaynaklanan inhalasyon yolu pnömonileri de olabilmektedir (8).

ETKENLER

HKP etkeni mikroorganizmaların sıklığı; hasta-ne, hasta popülasyonu ve kullanılan diagnostik yöntemlere göre değişiklik gösterebilmektedir. Etken mikroorganizma çoğunlukla bakteriler olmakla birlikte pek çok hastanede virüs, *Legionella*, anaerop ve fungal patojen izolasyonuna yönelik kültür yöntemlerinin kullanılmadığı da bir gerçektir. Etken olarak bakteri izole edildiyse bunlar, genellikle hastanın kendi endojen florasından kaynaklanmaktadır. Bunun yanı sıra invaziv girişimler sırasında veya hastane personelinin elleri aracılığıyla bulaştırılan etkenler de vardır. Erken başlangıçlı pnömonilerde temel etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*'tur. Bu mikroorganizmaların etken olmasında hastanın henüz herhangi bir antibiyotik tedavisi almamış olması etkili olabilir. Gram-pozitif koklar ve *H. influenzae* pnömoninin gelişme süresinden bağımsız olarak antibiyotik almamış hastalarda gelişen pnömonilerin 3/4'ünde etken olarak saptanmıştır (9). Geç pnömonilerde etkenler şöyle sıralanmaktadır: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. gibi gram-negatif etkenler ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) (2,8,10). Yapılan bazı çalışmalarda HKP olgusunun polimikrobiyal etkenlere bağlı geliştiği ve bu oranın VIP olgularında %40-59'a çıktığı bildirilmiştir (11,12). HKP'ye yol açan etkenler Tablo 1'de detaylı olarak gösterilmiştir (13).

Ülkemizde elde edilen sürveyans verilerine göre yoğun bakım infeksiyonlarının yaklaşık %5-10'unda etken olarak saptanan *S. aureus* suşlarının %60-95'ini metisiline dirençli suşlar oluşturmaktadır (8). *Acinetobacter* türleri ülkemizde yoğun bakım infeksiyonlarında, özellikle VIP'e sebep olan sorun bakterilerdendir (14).

Tablo 1. Hastane kökenli pnömoni etkenleri

Mikroorganizma	İzolasyon sıklığı (%)
• Erken bakteriyel pnömoni	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5-20
<i>Haemophilus influenzae</i>	< 5-15
• Geç bakteriyel pnömoni	
Aerop gram-negatif bakteriler	≥ 20-60
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Enterobacter</i> spp.	
<i>Acinetobacter</i> spp.	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Escherichia coli</i>	
Gram-pozitif koklar	
<i>Staphylococcus aureus</i>	20-40
• Erken ve geç pnömoniler	
Anaerop bakteriler	0-35
<i>Legionella pneumophila</i>	0-10

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa tedavide kullanılabilir penisilin, sefalosporin, tetrasiklin, kloramfenikol, sülfonamid ve nalidiksik asit gibi pek çok antibiyotiğe dirençlidir. Aminoglikozidlere, antipsödomonal penisilin ve sefalosporinlere, kinolonlara ve karbapenemlere duyarlı olmakla birlikte direnç gelişimi sıklıktır. Kinolonlara çok çabuk direnç gelişir; tedavi sırasında dereprese mutantlara bağlı sınıf 1 beta-laktamaz yapımı sonucu sefalosporin direnci gelişebilir. Ayrıca, taşıdıkları indüklenebilir kromozomal beta-laktamaz nedeniyle karbapenem (imipenem, meropenem, doripenem) ve dördüncü kuşak sefalosporin (sefepim, sefpirom) dışındaki tüm beta-laktam ajanlara direnç söz konusudur. İndüklenebilir beta-laktamaza bağlı direnç başlangıçta saptanmayıp, geniş spektrumlu sefalosporinlerle karşılaşma sonucu tedavi sırasında günler içinde ortaya çıkabilir (15). *P. aeruginosa* izolatlarında son yıllarda direnç oranı giderek artmakta ve çoklu ilaç direnci görülmektedir. Avrupa'da yapılan çok merkezli MYSTIC çalışmasında çoklu dirençli *P. aeruginosa* oranı %12 olarak saptanmıştır (16). Bu suşların varlığında kolistin tek tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (8). Son yıllar-

da geliştirilen ve bir karbapenem grubu antibiyotik olan doripenem *P. aeruginosa* suşlarına karşı imipeneme göre dört kat, meropenem ile benzer veya iki kat daha güçlü etkinliğe sahiptir (17-21). Ayrıca, imipenem ve meropeneme dirençli suşların doripeneme duyarlı kaldıkları gözlenmiştir. Dolayısıyla doripenem belki de bu dirençli *Pseudomonas* suşların tedavisinde bir alternatif olabilecektir.

Acinetobacter baumannii

Nozokomiyal *Acinetobacter* suşlarında çoklu ilaç direnci saptanabilmektedir. Karbapenemler tedavi seçeneği olarak kullanılmakta, karbapenem direnci saptanması durumunda sulbaktama duyarlı olmakta ve ampisilin-sulbaktam tedavi seçeneği olabilmektedir. Doripenemin bu dirençli suşlara etkisi diğer karbapenemlerle benzerlik göstermektedir (17). Bu çoklu dirence sahip *Acinetobacter* suşlarında diğer tedavi seçenekleri tigesiklin, rifampisin ve doksisiklin olabilmektedir (8). Tigesiklinle tedavi deneyimleri kısıtlıdır ve bu ilacın *Acinetobacter* spp. infeksiyonlarında kullanımıyla ilgili ilk raporlarda tedavi başarısızlığı bildirilmiştir (22).

***Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. ve Diğer *Enterobacteriaceae* spp.**

Klebsiella pneumoniae ve *Klebsiella oxytoca* türleri genellikle üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı olsalarda, bu suşlarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi bildirilmeye başlanmıştır. GSBL oranının her ne kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde %5 civarında olduğu bildirilse de Avrupa ülkelerinde bu oran çok daha yüksektir (8). Son yıllarda *K. pneumoniae*'da karbapenemaz üretimine bağlı olarak karbapenem direnci bildirilmişse de imipenem, meropenem ve doripenem GSBL üreten suşlara karşı kullanılabilir en iyi ilaçlardır.

Enterobacter suşları kromozomal AmpC enzimi içerdiklerinden bu suşların tedavisinde dördüncü kuşak sefalosporinler ve karbapenemler tedavi seçenekleridir.

İzole edilen MRSA suşlarında beraberinde %80 oranında makrolid, %90 oranında kinolon direnci saptanmıştır. VİP'te birden fazla etken söz konusu olabilmektedir. *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp. gibi anaerob bakteriler özellikle orotrakeal olarak entübe edilen hastalarda erken başlangıç

pnömonilerde etken olarak izole edilmişlerdir. Geç başlangıçlı pnömonide etken değildirler. Su kaynaklarında *Legionella pneumophila* saptanan hastanelerde ayırıcı tanıda *Legionella* pnömonisi düşünülmelidir. *Candida* türleri ve *Aspergillus fumigatus* gibi mantarlar tarafından oluşturulan pnömoniler daha çok organ transplantasyonu yapılmış, immünsüprese veya nötropenik hastalarda daha sık olarak saptanmaktadır. Nötropenik hastalar dışında bronkoskopik veya nonbronkoskopik alt solunum yolu örneklerinde *Candida* spp. üremesi sıklıkla kolonizasyonu yansıtır.

TANI

HKP veya VİP tanısını koymada altın standart bir yöntem yoktur. Tanı genellikle klinik olarak şüphelenme sonucunda konulmaktadır. Yapılan çalışmalarda klinik olarak VİP tanısı konulan hastaların %50'sinde VİP bulunmazken, gerçekten VİP'i olan hastaların yaklaşık olarak 1/3'üne tanı konulmadığı görülmüştür (23). Tanı koymada "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tanı kriterleri kullanılmaktadır (1). Klinik olarak akciğer grafisinde yeni ya da ilerleyici infiltrasyonu saptanan hastalarda semptom olarak şu belirtilen kriterlerin; > 38°C ateş veya hipotermi, lökositoz veya lökopeni varlığı, pürülan sekresyon varlığı, iki veya daha fazlasının olması HKP/VİP'in varlığını düşündürmelidir. Bu kriterlere uyulduğu takdirde VİP saptama olasılığı artmaktadır (olma olasılığı 2.8, %95 güven aralığı 0.97-7.9), buna karşılık akciğer grafisinde yeni infiltrasyon saptanmadığı durumlarda VİP olmama olasılığı daha fazladır (olma olasılığı 0.35, güven aralığı 0.14-0.87) (23). Bu yöntemin en büyük dezavantajı bu klinik parametrelerin tek tek kullanıldığında VİP yakalama duyarlılıkları yüksekken, özgüllüklerinin düşük olmasıdır. CDC kriterlerinde her ne kadar mikrobiyolojik tanı yöntemleri opsiyonel olarak belirtilmişse de klinik tanıyı desteklemek amacıyla örnek almak ve mikrobiyolojik incelemede bulunmak tanıyı daha da güçlendirecektir. Örnek almada çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar arasında endotrakeal aspirat kültürü, bronkoalveoler lavaj (BAL) veya korunmuş fırça ile örneklerin alınması bulunmaktadır. Alınan materyalin mikroskobik olarak değerlendirilmesi, Gram boyasının yapılması sonrasında kültürü yapılmaktadır. Alınan trakeal aspirat materyali veya BAL mater-

yalinde Gram boyama yapılması, VİP tanısını desteklemede ve tedaviye başlama zamanını göstermesi nedeniyle önerilmektedir (24). Kantitatif tek-nikle yapılan ekimin ardından değerlendirmede koloni sayısının, korunmuş fırça yöntemi ile alınan örneklerde 10^3 , BAL incelemesinde 10^4 ve endotrakeal aspirat kültürlerinde 10^5 - 10^6 koloni varlığı anlamlı kabul edilmektedir. Bu değerlerin altındaki üremelerin kolonizasyon olarak kabul edilmesi önerilmektedir (2). Son yıllarda Kanada'da yapılan bir çalışmanın sonuçları oldukça dikkat çekici bulunmuş ve çalışmada araştırmacılar BAL yöntemle alınan örnekleri kantitatif olarak ekerken, endotrakeal aspirat kültürlerini kantitatif olmayan yöntemle ekmişler ve sonucunda da her iki yöntemle değerlendirilen hastalar arasında gerek 28 günlük mortalite oranları, gerekse de hastaların antibiyotiksiz kaldığı günlerin oranları ve organ disfonksiyon gelişme oranları benzer bulunmuştur (25). Ancak bu çalışmanın belki de en büyük dezavantajı çalışmaya *P. aeruginosa* ve MRSA ile infekte veya kolonize hastaların dahil edilmemiş olmasıdır. Bu nedenledir ki bu çalışma grubunun gerçek yoğun bakım hastalarını yansıtmayabileceği şeklinde de görüşler bulunmaktadır (26). Kültür alma yöntemi konusunda bir başka görüş de bronkoskopinin invaziv bir yöntem olduğu ve her zaman uygulanamayacağı şeklindedir. Bu nedenle son yıllarda denenen bir başka kültür alma yöntemi körlemesine olarak lavaj yöntemidir. Kültür alma yöntemi konusunda ülkeler arasında da fikir birliği yoktur. Kanada VİP önleme ve tedavi rehberinde kültür almak için endotrakeal aspirat materyalinin kalitatif ekimini

önerirken, İngiltere'nin aynı rehberinde endotrakeal aspirat kültürünün özgüllüğünün düşüklüğü vurgulanmaktadır (24). Dikkat edilmesi gereken bir başka gerçek de; kantitatif kültür sonuçları tam olarak validite edilemediğinden VİP tanısını koymada tek kriter olmamalıdır. Bir başka dikkat edilmesi gereken nokta ise kültür antibiyotik tedavisinden önce veya antibiyotik tedavisi altındaki hastalarda yeni antibiyotik başladıktan sonraki ilk 72 saatten önce alınmalıdır.

VİP tanısındaki bu zorluklar araştırmacıları yeni tanı yöntemleri geliştirmeye yöneltmiştir. Bunlardan birisi Pugin ve arkadaşları tarafından geliştirilen Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS)'dur (27). Bu skorlamada hastanın ateş, beyaz küre sayısı, akciğer grafisindeki bulgular, parsiyel oksijen basıncı, inspire edilen havadaki fraksiyonel oksijen oranı, solunum sekresyonlarının görünümü ve kültür sonucuna göre bir sonuç alınmaktadır (Tablo 2). Bu sayının 6'nın üzerinde olmasının pnömoni tanısını koymadaki duyarlılığı %93 ve özgüllüğü %100'dür. Bu skorlama sistemi Singh ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiş ve yaptıkları çalışma sonucunda skoru 6'nın altında olan ve akciğer grafisinde görüntüsü olan hastalar antibiyotik tedavisinin 72. saatinde tekrar değerlendirilmiş ve bu hastalarda pnömoni olmadığına karar verilerek antibiyotik tedavileri kesilmiştir (28). Bu çalışmanın sonucunda araştırmacılar klinik skorlama ve/veya mikrobiyolojik sonuçların beraber değerlendirilmesiyle optimal sonuca ulaşabileceğini savunmuşlardır. Geliştirilen bir başka yöntem de bilgisayar yazılım programı olup Bayesian yöntemi kullanılarak kişinin klinik verilerini değer-

Tablo 2. Klinik pulmoner enfeksiyon skoru (CPIS)

Değişkenler	Puan 0	Puan 1	Puan 2
Vücut sıcaklığı (°C)	≥ 36.1, ≤ 38.4	≥ 38.5, ≤ 38.9	≥ 39, ≤ 36
Lökosit sayısı (µL)	≥ 4000, ≤ 11.000	< 4000, > 11.000	
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	Lokelize infiltrat
Mikrobiyoloji	Üreme yok veya hafif üreme var	Orta ya da fazla üreme var*	

* Gram boyamada saptanan ile aynı mikroorganizma üreşe 1 puan daha eklenir.

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu.

lendirmekte ve pnömoninin olma olasılığını göstermektedir. Bu yöntem oldukça yeni olup bu yazılım programının validasyonu için geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Doğru tanı koymada kullanılan bir başka yöntem de BAL sıvısında miyeloid hücreler üzerinde eriyebilen tetikleyici reseptörlerin (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells; sTREM) varlığının araştırılmasıdır. Araştırmacılar bu reseptör varlığının VİP tanısını destekleyeceğini savunmaktadırlar (29). Serum C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin düzeyleri de araştırılan başka parametrelerdir. Prokalsitonin seviyesi çalışmalarda yüksek çıkmaktadır, ancak bugüne kadar tanıyı destekleyecek belirli bir "cut-off" değeri belirlenememiştir. Prokalsitonin seviyesinin CPIS ile beraber değerlendirilmesi belki bir yaklaşım olabilir. Serum CRP seviyesinin takibi özellikle verilen tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli bir parametredir. Antibiyotik tedavisi altındaki hastalarda serum CRP seviyesindeki belirgin düşüş tedavi başarısının bir göstergesidir (30).

Ayrırcı tanıda düşünülmesi gereken diğer tanımlar arasında; hastada başka bir infeksiyon odağının bulunması, ARDS'nin varlığı, tromboembolinin varlığı, alveoler kanama, sepsis, konjestif kalp yetmezliği ve ateletazi varlığı bulunmaktadır.

TEDAVİ

Genel İlkeler

Erken ve uygun tedavi yaklaşımı mortalitenin azaltılmasında etkilidir. Bu nedenle en kısa sürede tanının oluşturulması ve etyolojik tanı için gereken örnekler alındıktan sonra uygun ampirik tedavinin derhal başlanması gerekir. HKP/VİP gelişen hastalarda tedavi ampirik olarak başlanır. Tedaviye başlarken göz önüne alınması gereken bazı kriterler bulunmaktadır. Bunlardan birincisi pnömoninin entübe hastada mı yoksa entübe olmayan hastada mı geliştiğidir. Spontan solunumu olan hastalarda pnömoni etkeni gram-negatif *Enterobacteriaceae* suşları, *S. aureus* ve pnömokoklardır. Çoklu ilaç direncine sahip mikroorganizmalar daha az sıklıkla bu grup hastalarda da etken olarak izole edilmişlerdir. Antibiyotik tercihini etkileyen bir başka noktada hastanın yaşı, altta yatan akciğer hastalığının ağırlığı, önceki trakeobronşiyal sistemindeki kolonizasyon ve pnömoninin uygun olmayan antibiyotiklerle tedavisi, hastanede kalış

süresi gibi mortaliteyi artıran risk faktörlerinin varlığıdır (2,8,24). Mortaliteyi artıran risk faktörleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Tedavi başlarken hastanın yattığı ünitenin mikroflorasını bilmek ampirik tedaviyi yönlendirmektedir. Çok ilaca dirençli mikroorganizmanın hastanın yattığı üniteye bulunması tedavi seçimini etkilemektedir. Çok ilaca dirençli bakterilerle HKP gelişimine yol açan risk faktörleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Hastalara başla-

Tablo 3. HKP'de mortaliteyi artıran risk faktörleri

- HKP'nin uygun olmayan antibiyotikle tedavisi
- Pnömoni gelişmeden önce hastanın hastanede yattığı süre veya yoğun bakımda kalma
- Uzamış mekanik ventilasyon
- Yüksek riskli patojenlerle infeksiyon;
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Acinetobacter* spp.
 - *Stenotrophomonas maltophilia*
 - *Staphylococcus aureus* (metisiline dirençli)
- Multilober ve/veya bilateral pulmoner infiltratlar
- Alta yatan hastalığın ciddiliği, APACHE II
- Ağır sepsis/septik şok, multiorgan disfonksiyon sendromu
- İleri yaş (> 65 yıl)
- Solunum yetmezliğinin ağırlaşması ($PaO_2/FiO_2 < 240$)

HKP: Hastane kökenli pnömoni, APACHE: Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation.

Tablo 4. Çok ilaca dirençli bakterilerle* hastane kökenli pnömoni gelişimine yol açan risk faktörleri (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*)

- Son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı
- Hastaneye yatışının 5. gününde ve sonrasında pnömoni gelişmesi
- Toplumda veya hastanın tedavi edildiği birimde yüksek antibiyotik direnci olması
- Bağışıklığı baskılayıcı tedavi ve/veya hastalık
- Sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni kriterleri olması

* İki veya daha fazla gruptan antibiyotiğe direnci ifade eder (örn. penisilinler ve sefalosporinler).



nılan uygunsuz antibiyotik tedavisinin mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir, bu nedenle tedaviyi planlarken uygun antibiyotik seçimine dikkat edilmelidir (24). Ampirik antibiyotik tedavisi destekleyici tedavinin yanı sıra parenteral, tercihan intravenöz yolla yapılmalıdır.

Ampirik tedavi yaklaşımı Tablo 5'te özetlenmiştir. Erken başlangıçlı ve çok ilaca dirençli bakteri infeksiyon olasılığı ve mortaliteyi artıran risk faktörleri bulunmayan hastalara Toraks Derneği Erişkin Hastalarda Hastanede Gelişen Pnömoni Uzlaş Raporunda; ampisilin-sulbaktam veya amoksisilin-klavulanik asit veya seftriakson veya sefuroksim veya moksifloksasin veya levofloksasin ile tekli tedavi önerilmektedir. Yeni kinolonlar yüksek tedavi maliyeti ve daha geniş spektrumları ve çoklu ilaca dirençli tüberkülozda po-

tansiyel etkinlikleri nedeniyle ilk seçenek olarak düşünülmemelidir (8). Aynı grup hastaya Amerikan Toraks Derneği (ATS) kılavuzunda seftriakson veya levofloksasin-moksifloksasin veya siprofloksasin veya ampisilin-sulbaktam veya ertapenem önerilmektedir (2). Bu grup hastaya önerilen ertapenem ilacın maliyeti, etki spektrumu ve kullanılacak alternatif ilaçların olması gibi faktörler göz önüne alındığında sadece özel durumlarda tercih edilmelidir.

Geç başlangıçlı (\geq beşinci gün) ve çok ilaca dirençli bakteri infeksiyon olasılığı ve mortaliteyi artıran risk faktörleri bulunmayan hastalarda gelişen pnömonilere; ampisilin-sulbaktam veya seftriakson veya sefotaksim veya moksifloksasin veya levofloksasin veya piperasilin-tazobaktam ile tekli tedavi önerilmektedir (8).

Tablo 5. Hastane kökenli pnömoninin antibiyotik tedavisi

Risk faktörleri olmayan erken başlangıçlı pnömoniler	
Ampisilin-sulbaktam/amoksisilin-klavulanik asit	Ampisilin-sulbaktam 4 x 1.5 g Amoksisilin-klavulanik asit 3 x 2.2 g
veya	
Sefuroksim/seftriakson	Sefuroksim Seftriakson 1 x 2 g
veya	
Levofloksasin/moksifloksasin	Levofloksasin 1 x 750 mg Moksifloksasin 1 x 400 mg
Risk faktörleri olan erken/geç başlangıçlı pnömoniler	
Piperasilin-tazobaktam	3 x 4.5 g
veya	
Seftazidim/sefepim/sulbaktam-sefoperazon	Seftazidim 3 x 2 g Sefepim 2 x 2 g Sulbaktam/sefoperazon 2 x 2 g
veya	
İmipenem/meropenem	İmipenem 4 x 500 mg Meropenem 3 x 1 g
+	
Siprofloksasin	2 x 400 mg
veya	
Amikasin	1 x 1 g
veya	
Kolistin	3 x 80 mg
Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> 'a özgü risk faktörü varlığında	
Vankomisin/teikoplanin/linezolid	Vankomisin 2 x 1 g Teikoplanin 6-12 mg/kg Linezolid 2 x 600 mg

Hastalarda çok ilaca dirençli bakteri infeksiyon olasılığı yüksek ve mortaliteyi artıran risk faktörleri bulunması durumunda veya sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni risk faktörleri varsa ve bu hastalarda erken veya geç başlangıçlı pnömoni gelişmesi durumunda monoterapi veya kombine tedavi önerilmektedir. Muhtemel etkenlerin dirençliliği nedeniyle birinci veya ikinci kuşak sefalosporin, ampisilin veya ampisilin-sulbaktam gibi ajanların başlangıç tedavisi için seçilmesi uygun olmayacaktır. Bu hasta grubuna antipsödomonal etkinliğe sahip piperasilin-tazobaktam gibi bir beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörü veya antipsödomonal sefalosporin (seftazidim/sefepim/sefoperazon/sulbaktam) veya karbapenemler (imipenem/meropenem) ± aminoglikozid ya da siprofloksasinden biri veya kolistin eklenebilir. Sık kullanılan üç kuşak sefalosporinlere tedavi sırasında direnç gelişimi olabilmesi nedeniyle beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar geliştirilmiş, kombinasyon veya karbapenem ile tedavi gerekliliği doğmuştur. Beta-laktamaza dirençli bir ajan olarak dördüncü kuşak sefalosporin sefepim veya sulbaktam sefoperazon da bu amaçla kullanılabilir. Ayrıca, seftazidim ve sefoperazon gibi sefalosporinlerin nozokomiyal pnömoni olgularından izole edilen bakterilere karşı yüksek serum bakterisidal etkinliği sağladığı ve kontrollü çalışmalarla kombinasyon tedavisi kadar etkili olabildiği belirtilmiştir. Pek çok beta-laktam + aminoglikozid kombinasyonu ile sinerjik etki sağlanabilir, ancak çoğunlukla bu iki beta-laktamın kombinasyonuyla sağlanamaz. Ayrıca, giderek artan oranda saptanan indüklenebilir beta-laktamaz ve GSBL varlığı nedeniyle her iki ajanın birden inaktivasyonu söz konusu olabilir. Kolistin özellikle karbapenemlere ve sulbaktam kombinasyonlarına dirençli *Acinetobacter* izolatlarıyla oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Kolistin tedavisi in vitro direnç bakılarak ve hasta klinik olarak tedaviye yanıt ve yan etkiler açısından yakın gözlem altında tutularak verilmelidir (8). MRSA'ya özgü risk faktörlerinin varlığında tedaviye linezolid, teikoplanin veya vankomisin eklenmelidir. Bu grup hastaya ATS önerileri de benzerdir (2).

Tedaviye genellikle kombine tedavi şeklinde başlanması önerilmektedir. Seçilecek tedavi *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* ve

Acinetobacter spp. gibi dirençli mikroorganizmalara ve muhtemelen *S. aureus*'a da etkili olmalıdır. Eğer veriler anaerob bakteri infeksiyonlarının varlığını da gösteriyorsa, özellikle VİP söz konusu ise klindamisin veya metronidazol tedaviye eklenmelidir. Ancak son yıllarda febril nötropeni olan immunokompromize hastalarda, gram-negatif kan dolaşımı infeksiyonu olan ve *Pseudomonas* spp. ile infekte hastalarda yapılan çeşitli yayınlarda monoterapininde en az kombine tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (31-33). Sepsisli hastalarda beta-laktam ve aminoglikozid tedavisinin beta-laktam tekli tedavisiyle karşılaştırıldığı 64 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde iki tedavi kolu arasında tedavi başarısızlığı, ölüm oranları ve direnç gelişme oranları arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir (34). Tekli ilaç kullanımı sırasında en çok çekinilen durum tedavi sırasında direnç gelişme riskidir. Bu riskin araştırıldığı bir meta-analizde de tekli beta-laktam kullanımının aminoglikozidle beraber kullanıma nazaran daha fazla direnç oluşumuna yol açmadığı bulunmuştur (35). Bununla birlikte kombinasyon tedavisi halen başlangıç tedavisi olarak önerilmekte ve tedavinin kültür antibiyogram sonuçları çıkmasıyla birlikte tekrar düzenlenmesi ve sonuca göre tekli tedaviye dönülmesi önerilmektedir (36). Özellikle etkenin *Pseudomonas* spp. olma olasılığı yüksek olan durumlarda beta-laktam antibiyotik ile aminoglikozid veya kinolon kombinasyonu tercih edilebilir (10).

Geniş spektruma sahip yeni bir karbapenem grubu antibiyotik olan doripenem, VİP etkeni pek çok mikroorganizmaya etkin olması nedeniyle VİP tedavisinde yeni bir alternatif antibiyotiktir. VİP tedavisinde piperasilin-tazobaktam ve imipenemle karşılaştırıldığı iki çalışmada doripenemin klinik olarak etkili olduğu ve karşılaştırıldıkları antibiyotiklere göre tedavide en az onlar kadar başarılı oldukları gözlenmiştir (37,38). Bir başka çalışmada da *Pseudomonas* spp.'ye bağlı HKP veya intraabdominal infeksiyonlarda doripenemin etkinliği meropenem ve piperasilin-tazobaktam ile karşılaştırılmıştır (39). Her iki grup infeksiyonun tedavisinde doripenem klinik olarak daha başarılı bulunmuştur (p< 0.05).

HKP antimikrobiyal tedavisinde "hedefe yönelik" tedavi yaklaşımı öne çıkmaktadır. Hedefe yönelik tedavi yaklaşımı infeksiyona yol açan etke-

nin saptanmasıyla tedavinin tekrar düzenlenmesini veya etken üretilmemesi durumunda da antimikrobiyal tedavinin kesilmesini kapsamaktadır (40). Bu konuda yapılan çok merkezli bir başka çalışmada VİP olduğu düşünülen 740 hastada hedefe yönelik tedavi alan hastalar hedefe yönelik tedavi almayan hastalarla karşılaştırılmış ve hedefe yönelik tedavi alanların sağkalım süresinin daha uzun, daha az süreli geniş spektrumlu tedavi aldığı, daha az süreli mekanik ventilatör ihtiyacı olduğu görülmüştür. Mortalite oranının her iki grupta da benzer olduğu görülmüştür (41). Hastalardan ampirik tedavi öncesi alınan trakeal aspirat veya kan kültüründe üreme olması durumunda tedavi tekrar düzenlenmelidir. Antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre bu tedavi modifiye edilerek etkenin duyarlı olduğu tek antibiyotik ile tedaviye devam edilebilirse de *P. aeruginosa*, *Serratia* spp. ve *Acinetobacter* suşları ile meydana gelen infeksiyonlarda genel yaklaşım kombine tedaviye devam edilmesi şeklindedir. Bu bakteri dışında meydana gelen infeksiyonların tedavisi için çoğunlukla etkin bir beta-laktam ile monoterapi yeterli olacaktır. Hastalara ampirik tedavi amacıyla başlanan glikopeptid antibiyotikler ve linezolid tedavisinin, alınan kültür örneklerinde MRSA izolasyonu olmaması durumunda kesilmesi önerilmektedir (24).

Antimikrobiyal tedavi başlanan hastaların klinik durumlarında iyileşme saptanması durumunda tedavinin üçüncü-beşinci günlerinde monoterapiye geçilmesi önerilmektedir (10). Tedavi sürelerinin kısaltılması da gündemdedir. Sekiz günlük tedavinin yeterli olabileceğine dair veriler bulunmaktadır (42). Bu tedavinin istisnaları arasında *S. aureus* pnömonisi, zor tedavi edilen etkenlerle gelişen pnömonilerde ve başlangıç tedavisi uygun olmayan antibiyotik verilen immünsüprese hastalarda gelişen pnömonilerde tedavi süresi daha uzundur (10).

Tedaviye Yanıtın ve Yanıtsız Hastanın Değerlendirilmesi

Tedavi alan hastaların tedaviye yanıtları yakından takip edilmelidir. Hastaların tedaviye yanıtını takip ederken seri olarak yapılan CRP ve prokalsitonin ölçümleri yarar sağlar (43,44). Başlangıç antimikrobiyal tedavi başarısızlığı altta yatan hastalığın ve geçirilen pnömoninin şiddetine göre olguların %20-40'ında gözlenebilmektedir (10). Te-

davi başarısızlığı saptanan hastalarda hastalar klinik ve laboratuvar olarak tekrar değerlendirilmeli ve tedavi yeniden düzenlenmelidir. Ampirik tedavinin başarısızlığında rol oynayan faktörler arasında yüksek dirençli bakterilerin (*P. aeruginosa*, MRSA, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. veya *Enterobacter* spp.) yanı sıra, polimikrobiyal etyoloji ve etkenlerden en az birinin uygulanan antibiyotik etki spektrumu dışında kalmasıdır. Bu nedenledir ki hastalarda çoklu dirençli bakteri varlığı açısından solunum sekresyonlarının ve kan kültürü tekrarı yapılması ve gerekirse bronkoskopik olarak örnek alınması önerilmektedir (10). Son yıllarda Kanada'da yapılan bir çalışmada, tedavi başarısızlığı için risk faktörleri olarak hastanın yaşlı olması, altta yatan nörolojik hastalığın olması, tedavi öncesi mekanik ventilatöre bağlı olmak, antimikrobiyal tedavinin üçüncü gününde PaO₂/FiO₂ oranında düzelme olmaması ve ateşinin devam etmesi olarak bulunmuştur (45).

HKP tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ilaçların sadece inhalasyon yoluyla veya endotrakeal olarak direkt verilmesi veya parenteral yolla beraber verilmesi konusunda deneyimler azdır. Yeni bir alternatif olarak görünen bu tedavi şekli özellikle gram-negatif enterik basiller veya dirençli *P. aeruginosa* tedavisinde son seçenek olarak rezerve tutulması önerilmektedir (10).

Son yıllarda HKP/VİP gelişimini azaltmak için infeksiyon kontrol önlemleri ön plana çıkmaya başlamıştır. Bu önlemler detaylı bir şekilde ATS kılavuzlarında açıklanmıştır (2). Bu önlemlerin yanı sıra üniteler kendi VİP oranlarını azaltmak için "VİP önleme paketleri" uygulamaktadır. Bu paket önlemler arasında hasta yatak başının yükseltilmesi, oral dekontaminasyon, günlük olarak sedasyonun kesilerek hastanın ventilatörden ayırma girişimlerinde bulunmak, el hijyeni uygulamak ve personel eğitimi vermek sayılmaktadır. Bu önlemler nispeten basit olup, kolaylıkla pek çok YBÜ'de uygulanabilecek önlemlerdir. İnfeksiyon kontrol önlemlerinin devamlı ve düzgün olarak uygulanması durumunda VİP oranlarında düşüşler olacaktır.

Sonuç olarak; HKP/VİP hastaneye özellikle de YBÜ'ye yatan hastalarda gözlenen en önemli infeksiyonlardan biridir. Tanıyı koymayı sağlayacak altın standart bir yöntemin olmaması, tanı koy-

mayı güçleştirmektedir. Ancak hastalarda pnömoni düşünüldüğü anda erken ve uygun antimikrobiyal tedavinin ampirik olarak başlanması hayat kurtarıcı olmaktadır. Ampirik tedavide kombine tedavi ya da tekli ilaç tedavisi tercih edilebilir. Hastanın sahip olduğu risk faktörleri ve ünitenin kendi florasında yer alan çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların varlığına göre başlangıç olarak kombine antimikrobiyal tedavi tercih edilebilir. Başlanılan antimikrobiyal tedavi izole edilen mikroorganizmanın antimikrobiyal duyarlılık sonucuna göre tekrar düzenlenmelidir. Tedavi süresinin etkenin antimikrobiyal duyarlılığına ve hastanın klinik yanıtına göre belirlenmesinde yarar vardır. İnfeksiyon kontrol önlemlerine uymak VİP gelişiminin önlenmesinde en önemli basamaktır.

KAYNAKLAR

1. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
2. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
3. Woske HJ, Roding T, Schulz I, Lode H. Ventilator-associated pneumonia in a surgical intensive care unit: Epidemiology, etiology and comparison of three bronchoscopic methods for microbiological specimen sampling. *Crit Care* 2001;5:167-73.
4. Esen S, Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: A multicenter 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004;36:144-8.
5. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Moreno CA, Mehta Y, Higuera F, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006;145:582-91.
6. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Res Crit Care Med* 2002;165:867-903.
7. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:433-40.
8. Türk Toraks Derneği erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tan ve tedavi uzlaşma raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2010; 10(ek sayı):3-28.
9. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993;104:1230-5.
10. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J; the European HAP Working Group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009;35:9-29.
11. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: Prospective analysis of 52 episodes with use of protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877-84.
12. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia: New perspectives on an old disease. *Chest* 1995; 108(Suppl 2):S1-S16.
13. Brewer SC, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1996;109:1019-29.
14. Erbay H, Yalcın AN, Serin S, Turgut H, Tomatir E, Cetin B, et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: A 2 year survey. *Intensive Care Med* 2003;29:1482-8.
15. Snyderman DR. Clinical implications of multidrug resistance in the intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1991;78:54-63.
16. Goossens H. Susceptibility of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: Results from the European MYSTIC study group. *Clin Infect Dis* 2003;9:980-3.
17. Sahn D. In vitro activity of doripenem. *Clin Infect Dis* 2009;49(Suppl 1):S11-S6.
18. Dedhia HV, McKnight R. Doripenem: position in clinical practice. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:507-14.
19. Ge Y, Wikler MA, Sahn DF, Blosser-Middleton RS, Karlowsky JA. In vitro antimicrobial activity of doripenem, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1384-96.
20. Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3136-40.
21. Walsh F. Doripenem: a new carbapenem antibiotic a review of comparative antimicrobial and bactericidal activities. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:789-94.
22. Antony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis* 2008;46: 567-70.
23. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA* 2007;297:1583-93.
24. Bouza E, Burillo A. Advances in the prevention and management of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:345-51.
25. Canadian Critical Care Trial Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006;355:2619-30.
26. Valencia M, Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:30-5.
27. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Ann Rev Respir Dis* 1991;143:1121-9.



28. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Res Crit Care Med* 2000;162:505-11.
29. Rea-Neto A, Youssef NCM, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008;12:R56.
30. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36:166-71.
31. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1111-5.
32. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteremia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:519-27.
33. Klivanov OM, Raasch RH, Rublein JC. Single versus combined antibiotic therapy for gram negative infections. *Ann Pharmacother* 2004;38:332-7.
34. Paul M, Silbiger I, Gronzinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* CD003344.
35. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: A meta-analysis of randomised, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2005;41:149-58.
36. Garnacho_Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escoreca-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007;35:1888-95.
37. Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, Lee M, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: A multicenter randomized study. *Crit Care Med* 2008;36:1089-96.
38. Rea-neto A, Niederman M, Lobo SM, Schroeder E, Lee M, Kaniga K, et al. Efficiency and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: A randomized, open-label, multicenter study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2113-26.
39. Jenkins SG, Fisher AC, Peterson JA, Nicholson SC, Kaniga K. Meta-analysis of doripenem vs comparators in patients with *Pseudomonas* infections enrolled in four phase III efficiency and safety clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009;25:3029-36.
40. Dellit TH, Chan JD, Skerrett SJ, Nathens AB. Development of a guideline for the management of ventilator-associated pneumonia based on local microbiological findings and impact of guideline on antimicrobial use practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:525-33.
41. Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK; Canadian Critical Care Trials Group. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: A multicenter observational study. *J Crit Care* 2008;23:82-90.
42. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, 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.
43. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006;10:R125.
44. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sa-huquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008;31:356-62.
45. Shorr AF, Cook D, Jiang X, Muscedere J, Heyland D; Canadian Critical Care Trials Group. Correlates of clinical failure in ventilator-associated pneumonia: Insights from a large, randomized trial. *J Crit Care* 2008;23:64-73.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. M. Arzu YETKİN

SB Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

2. İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

06100 Samanpazarı, Ankara-Türkiye

E-posta: arzumyetkin@yahoo.com