

Hastane Kökenli, Ventilatör ve Sağlık Bakımıyla İlişkili Pnömonide Tedavi

Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia, Ventilator-Associated, Healthcare-Associated Pneumonia

Dr. Gündeniz ALTIAY

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne

ÖZET

Hastane kökenli pnömoni (HKP), ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ve sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni (SBİP) antibiyotik tedavisi, destek tedavisi ve korunma ile ilgili gelişmelere rağmen önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Bu grup hastada uygun antibiyotik tedavisi verilmesi prognozu anlamlı olarak iyileştirmektedir. Bununla birlikte bazı durumlarda, özellikle de mekanik ventilasyon altındaki hastalarda pnömoni tanısını koymak zor olabilmektedir. Tanıdaki bu güçlükler aşırı tedaviye, bunun sonucunda da süperenfeksiyonlara ve antibiyotik toksisitelerine yol açabilir. Başlangıç ampirik antibiyotik seçimi, çok ilaca dirençli (ÇİD) patojen riski, hastane veya mevcut kliniğin mikrobiyolojik verileri ve altta yatan hastalıklar göz önünde bulundurularak başlanmalıdır. ÇİD patojenler için, risk faktörüne sahip olgularda geniş spektrumlu kombine antibiyotikler tercih edilmelidir. Daha sonra elde edilen mikrobiyolojik kültür sonuçlarına göre tedavi spektrumu daraltılmalı veya düzenlenmelidir. Kritik hastalarda; önceki antibiyotik kullanımları, pnömoni başlangıç zamanı ve klinik mikrobiyolojik verilerindeki sıklığa bakılarak metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üreten (ESBL) Gram (-) basiller (enterobakter ve asinetobakter türleri) ve *Legionella* göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: HKP, VİP, SBİP, antimikrobiyal tedavi.

SUMMARY

Hospital-acquired pneumonia (HAP), ventilator-associated pneumonia (VAP), and healthcare-associated pneumonia (HCAP) are important causes of morbidity and mortality in spite of enhanced antimicrobial therapy, supportive care and prevention. Appropriate antibiotic therapy significantly improves survival for patients with these groups. Although, establishing the diagnosis of pneumonia in such patients can be difficult, especially those on mechanical ventilation. The difficulty in diagnosis may lead to overtreatment with its attendant risks of superinfection and antibiotic toxicity. Initial antimicrobial selection should be based upon risk factors for multidrug-resistant (MDR) pathogens, including recent antibiotic therapy, the resident flora in the hospital or intensive care unit (ICU), the presence of underlying diseases, and available culture data. For patients with risk factors for MDR pathogens, empiric broad

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Gündeniz ALTIAY
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne
e-posta: gundeniza@trakya.edu.tr

spectrum, combined therapy is recommended. Once the results of pretherapy cultures are available, therapy should be narrowed or organized. In critically ill patients, in those receiving antibiotics prior to the onset of pneumonia, and in institutions where these pathogens are frequent, coverage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, and antibiotic-resistant gram-negative bacilli, such as *Acinetobacter* spp, and *Legionella* should be considered.

Key Words: HAP, VAP, HCAP, antimicrobial treatment.

Hastane Kökenli Pnömoni Tedavi Yaklaşımı:

Hastane Kökenli Pnömoni (HKP), hastaneye girişten en az 48 saat sonra ortaya çıkan veya başvuru sırasında inkübasyon döneminde olmayan ya da hastaneden taburcu olduktan 48 saat sonra gelişen pnömoni olarak tanımlanır. HKP, üriner sistem enfeksiyonlarından sonra en sık görülen, en yüksek morbidite ve mortaliteye sahip hastane kaynaklı enfeksiyondur. Büyük izlem çalışmalarında 1000 hastane başvurusunda ortalama 5-10 sıklıkta görülürken, eğitim hastanelerinde daha yüksek oranda görülmektedir⁽¹⁻⁴⁾.

Ventilatöre bağlı olmayan HKP'li hastalarda etiyolojik tanıdaki zorluklara rağmen, tedaviye erken başlamak oldukça önemlidir. Ampirik tedaviyi belirlemede pnömoninin ağırlığı, risk faktörleri ve hastaneye yatıştan pnömoni başlangıcına kadar geçen süre (erken başlangıç; <5 gün, geç başlangıç; ≥5 gün) önemlidir. Ayrıca bu faktörlere ilave olarak enfeksiyonun geliştiği servisin ve hastanenin olası mikrobiyolojik florası ile antibiyotik direnç paternlerinin de değerlendirilmesi gereklidir. *Legionella* için hastanenin su kaynakları kültürünün bilinmesi önerilir^(2,5).

Ağır HKP'de, geniş spektrumlu antibiyotikli agresif yaklaşım gereklidir. Eğer yaygın ve ilerleyici radyolojik tutulum, solunum yetmezliği (mekanik ventilasyon ihtiyacı veya inspire oksijen fraksiyonu >0.35) hipotansiyonun eşlik ettiği sepsis ve/veya ağır organ yetmezliği mevcut ise ağır HKP olarak kabul edilir⁽⁵⁾.

HKP için risk faktörleri; ileri yaş, malignite ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi altta yatan hastalıklar, mevcut ağır hastalık, malnütrisyon ve bilinç kapalıdır. Ayrıca üst abdomen veya toraks cerrahisi, nazogastrik tüp kullanımı, immünsüpresif tedaviler, önceki antibiyotik kullanımı, hastanede kalış süresi ve özellikle proton pompa inhibitörlerinin kullanımını da risk faktörleri arasında kabul edilmektedir. İnme bulunan hastalarda, albümin seviyesi beslenme durumunu gösteren bir parametre olarak sıklıkla kullanılmaktadır ve HKP için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir⁽⁶⁻⁸⁾.

Ventilatör desteği almayan HKP'li hastalarda en sık etkenler; *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobakterilerdir. Eğer içme suyu kaynakları *Legionella* ile kontamine ise bu ajanı da göz önünde

bulundurmak gerekir. Gram negatif basiller özellikle enterobakteriler, KOA, kalp yetmezliği, kanser, kronik böbrek yetmezliği ve AIDS gibi altta yatan kronik hastalığı olan olgularda orofarengeal florada bulunur. *P.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten enterobakteriler gibi daha dirençli mikroorganizmalar; yoğun bakımdan taburcu edilen, yakın zamanda geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almış, altta yatan ağır hastalığı bulunan ve bu mikroorganizmaların yüksek prevalansta tespit edildiği servislerde uzun süre yatan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanenin içme suyu kaynaklarında daha önceden *Legionella* tespit edilen ve yüksek doz steroid ile kemoterapi alan olgularda *Legionella* ile ilişkili enfeksiyon riski artmıştır. Risk faktörü olarak dış eti iltihabı, dış hastalığı, yemek borusu hastalığı, orotrakeal manipülasyon yapılan ve bilinç kapalılığı bulunan olgularda anaerob ajanlar hesaba katılmalıdır^(1,2,5,9). Koma, kafa travması, diyabet, renal yetmezlik ve yakın zamanda influenza enfeksiyonu geçiren hastalarda ise *Staphylococcus aureus* ile enfeksiyon riski artmıştır. Metisiline dirençli *S. aureus*'un (MRSA) yüksek sıklıkta olduğu hastanelerde ve bu mikroorganizmanın kolonizasyonu için yüksek riskli olgularda (uzamış hastane yatışı ve uzun süreli antibiyotik tedavileri) MRSA da dikkate alınmalıdır. *Aspergillus* gibi mantarlara bağlı HKP, özellikle steroid tedavisi alan organ transplantasyonu, nötropenik ve immünsüprese hastalarda gelişebilmektedir. Son yıllarda, çok ilaca dirençli (ÇİD) gram negatif basiller ile gelişen HKP enfeksiyonlarında artış bulunmaktadır. Ayrıca kolistin, tigesiklin ve aminoglikozitler haricinde kullanılan tüm sistemik antibiyotiklere karşı direnç geliştiren (XDR) gram negatif basillerde tanımlanmıştır^(1,2,5,9,10).

Antimikrobiyal tedavi tanı konulduğunda derhal parenteral olarak başlanmalıdır. Beta-laktamlar ile kombine aminoglikozit veya florokinolon içeren geniş spektrumlu ampirik tedavi ağır pnömonide veya dirençli mikroorganizma şüphesinde önerilmektedir. Antibiyotik tedavisi, mikrobiyolojik sonuçlara göre modifiye edilmelidir. Ampirik tedavi yaklaşımı Şekil 1 ve Tablo 1'de gösterilmiştir^(2,5).

Tedaviye yanıt klinik olarak değerlendirilir. Ateş yükseliğinin ortadan kalkması, balgam üretimi ve pü-

Tablo 1. Risk faktörlerine göre HKP'de tedavi yaklaşımı.

Risk Faktörü	Olası Etken	Tedavi
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanan veya altta yatan ağır hastalığı olan veya yoğun bakımdan gelen hastalar	<i>P. aeruginosa</i> ve çok ilaca dirençli gram negatif basiller	Antipseudomonal β-laktam: Sefepim 1-2 g, 8-12 saat i.v. veya Piperasilin-tazobaktam 4.5 g x 4/gün i.v. veya Karbapenemler*: imipenem 500 mg x 4/gün veya 1 g x 3 veya meropenem 1 g x 3 i.v.±aminoglikozit veya siprofloksasin
Hastane su kaynaklarında legionella ile kolonizasyon ve/veya önceki nozokomiyal Legionellosis	Legionella	Levofloksasin 500 mg 12-24 saat veya 750 mg/gün i.v. veya azitromisin 500 mg/gün i.v.
Gingivitis veya periodontal hastalık, bilinç kapallığı, yemek borusu hastalıkları, orotrakeal müdahaleler	Anaeroblar	Karbapenemler*: imipenem 500 mg x 4 veya 1 g x 3 veya meropenem 1 g x 3 veya ertapenem” 1 g/gün i.v. β-laktam/β-laktamaz inhibitörü: amoksisilin 2 g x 3/gün veya piperasilin/tazobaktam 4.5 g x 4/gün i.v.
Metisiline dirençli <i>S. aureus</i> 'un (MRSA) yüksek sıklıkta olduğu hastaneler, uzamış hastane yatışı, uzun süreli antibiyotik tedavileri	MRSA	Vankomisin 15 mg/kg x 2/gün veya Linezolid 600 mg x 2/gün i.v.
Kortikosteroid, nötropeni, transplantasyon	<i>Aspergillus</i>	Amfoterisin B deoksikolat 1 mg/kg/gün veya liposomal amfoteisin 3-5 mg/kg/gün veya Vorikonazol 1. gün 6 mg/kg x 2/gün ve devamında 4 mg/kg x 2/gün

*: karbapenemler geniş spektrumlu β-laktamaz üreten enterobakteriler ile ortaya çıkan enfeksiyonlarda endikedir; *: ertapenemin antipseudomonal etkinliği yoktur.
HKP: hastane kökenli pnömoni; MRSA: metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

rülansının azalması, lökositoz, hipoksemi ve organ disfonksiyonunun düzelmesi klinik yanıt olarak değerlendirilir. Klinik yanıt genellikle 48-72 saat içinde alınır, daha virülan patojenlerle enfekte, ağır pnömonili ve debil hastalarda yanıt gecikebilir. Seri radyografik kontrollere gerek yoktur, çünkü radyolojik iyileşme klinik yanıtın sonradan görülür^(2,5).

Tedavi başarısızlığı olduğunda: 1) Enfeksiyon dışı sebepler; 2) Ciddi altta yatan hastalık, ileri yaş, kronik akciğer hastalığı ve immünsüpresyon gibi konağa ait olumsuz faktörler; 3) *P. aeruginosa* ve *Asinetobakter* gibi eradikasyonu zor mikroorganizmalar; 4) Ampiyem, akciğer absesi gibi komplikasyonlar akla gelmelidir⁽⁵⁾.

Tedavi süresi; pnömoni şiddeti, altta yatan hastalık ve etken patojene bağlı olarak değişir. *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve metisiline duyarlı *S. aureus*'da 7-10 günlük tedavi yeterlidir. *P. aeruginosa*, *Asinetobakter* gibi daha dirençli mikroorganizmalar ile olan enfeksiyonlarda, kritik ve ağır hastalarda tedavi süresi en az 14-21 gün olmalıdır^(2,5).

HKP tedavi yaklaşımında en önemli noktalardan bir tanesinin, hastanın yattığı servisin mikrobiyolojik

verileri ve antibiyotik direnç paternlerinin bilinmesi gerektiği unutulmamalıdır. Bu konuyla ilgili bir araştırmada, 111 ardışık HKP'li hastanın geriye dönük lokal mikrobiyolojik verileri incelenmiş ve kliniğin kendi hazırladığı antibiyotik rehberi kullanıldığında hastaların %90'dan fazlasında başlangıç tedavisinin etkin olduğu gösterilmiştir. Eğer ulusal rehber göre tedavide florokinolon kullanılsaydı, β-laktam dirençli gram (-) basillere karşı yeterli antimikrobiyal etkinlik sağlanamayacaktı. Siprofloksasin bu patojenlerin <%10'una etkiliydi ve hem de piperasilin-tazobaktam ve sefepim direnci mevcut idi. Bu araştırma, geliştirilecek tedavi rejimlerinde lokal duyarlılık verilerinin kullanılması gerektiğini göstermektedir⁽¹¹⁾.

Ventilatör ile İlişkili Pnömoni (VİP) Tedavi Yaklaşımı:

Entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömonidir. Tüm yoğun bakım enfeksiyonlarının yaklaşık dörtte birini oluşturur^(1, 2, 12).

Şekil 1. Risk faktörü olmayan, hafif-orta ve ağır HKP'de tedavi yaklaşımı.HKP: Hastane kökenli pnömoni; MRSA: metisilin dirençli *Staphylococcus aureus***Risk Faktörü Olmayan, Hafif-Orta HKP****ERKEN BAŞLANGIÇLI HKP (<5 GÜN)**

Etiyoloji: Toplum kökenli pnömoni etkenleri

β-laktam/*β*-laktamaz inhibitörü:

Amoksisilin/klavulanat 1-2 g x 3/gün i.v. veya

Ampisilin/sulbaktam 1.5- 3 g x 4/gün i.v.

veya

3. kuşak non-pseudomonal sefalosporin:

Seftriakson 2 g/gün i.v./i.m. veya Sefotaksim 2

g x 3/gün i.v.

veya

Florokinolon: Levofloksasin 500 mg 12-24 saat

i.v. veya 750 mg/gün i.v. veya moksifloksasin

400 mg/gün i.v.

veya

Ertapenem 1 g/gün i.v.

GEÇ BAŞLANGIÇLI HKP (≥ 5 GÜN)

Etiyoloji: Toplum kökenli pnömoni etkenleri ve enterobakteriler

Antipseudomonal sefalosporin

(pnömokokları da kapsayacak şekilde):

sefepim 2 g x 3/gün i.v. veya seftazidim

2 g x 3/gün i.v.

veya

Florokinolon: Levofloksasin 500 mg

12-24 saat i.v. veya 750 mg/gün i.v.

Risk Faktörü Olmayan Ağır HKP**AĞIR PNÖMONİ**Etiyoloji: *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve enterobakteriler

Antipseudomonal Sefalosporin (Sefepim, Seftazidim) veya Karbapenem (imipenem, meropenem) veya Piperasilin/tazobaktam

+

aminoglikozit (gentamisin, tobramisin, amikasin) veya antipseudomonal kinolon (levofloksasin, siprofloksasin)

±

MRSA riski var ise; Linezolid veya Vankomisin

Eğer hastane su kaynaklarında *Legionella* türemesi bildirilmiş ise tedaviye florokinolon veya azitromisin eklenmelidir.

VİP tedavisi ile ilgili Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) 2005 yılında yayınladıkları rehber halen kullanılmaktadır. Temel yaklaşım değişmemekle birlikte güncellenmesi gerekmektedir⁽²⁾.

Özellikle son yıllarda önemli bir sorun haline gelen genişletilmiş spektrumlu *β*-laktamaz üreten ÇİD gram (-) bakteriler, karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae*, ÇİD Asinetobakter türleri, *P. aeruginosa* ve MRSA'nın etkin tedavisi önemli bir sorun teşkil etmektedir⁽¹²⁾.

Tablo 2. Ventilatör ile ilişkili pnömonide çok ilaca dirençli mikroorganizmalar için risk faktörleri.

Hastanede Yatış
Özellikle entübe ve 5>gün yoğun bakımda yatış
Önceden Antibiyotik Kullanımı
Özellikle son 2 haftada
Son 90 gün içinde hastanede yatış öyküsü
Sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni kriterlerine sahip olmak
Evde hemşirelik bakım hizmeti alma Hemodiyaliz Evde infüzyon tedavisi Kötü fonksiyonel durum (debilite)
P. aeruginosa için Risk Faktörleri
Uzamış yoğun bakım yatışı Kortikosteroid kullanımı Yapısal akciğer hastalıkları
Metisiline Dirençli S. aureus için Risk Faktörleri
Koma Kafa Travması Diyabet Renal yetmezlik Uzamış yoğun bakım yatışı Yakın zamanda antibiyotik kullanımı

MDR patojenler için risk faktörü bulunan 303 hastayı içeren gözlemsel bir araştırmada; 28 günlük mortalitenin, ATS/IDSA rehberlerine göre tedavi edilen hastaların, rehberleri dikkate almayan tedavi seçeneklerini alan hastalardan daha yüksek olduğu (%34'e karşılık %20) bildirilmiştir. Bu araştırmanın en çarpıcı sonuçları; 1. Klinisyenlerin, rutin rehberlerde yer alan kombine tedavileri uygulamak yerine kendi kliniklerinin patojenlerini ve antibiyotik duyarlılıklarını bilerek karar vermelerinin uygun ampirik antibiyotik seçiminde daha etkili olabileceği; 2. Gram (-) bakterili bazı olgularda iki ilaçlı kombine tedaviye gerek olmadığı; 3. 2005 rehberinde belirtilen ÇİD için risk faktörlerinin kesin olmadığı ve tekrar ele alınması gerektiği şeklinde özetlenmiştir⁽¹³⁾.

VİP'de en yaygın sebep, gram (-) bakteriyel enfeksiyonlardır ve bunu MRSA izlemektedir. Mekanik ventilatör altındaki hastaların trakeal aspiratlarında Candida türleri yaygın olarak izole edilmektedir. Genellikle tedaviye gerek duyulmamakla birlikte, bu durum özellikle *P. aeruginosa* gibi gram (-) sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yakınlığı arttırmaktadır. Başlangıç tedavisi genellikle ampiriktir. Altta yatan hastalıklar, hastanın verildiği yoğun bakımdaki mikrobiyolojik veriler ve antibiyotik duyarlılıkları dikkate alınarak tedavi planlanmalıdır.

Tablo 3. Çok ilaca dirençli patojenlerle enfeksiyon riski bulunmayan, erken-geç başlangıçlı VİP'de potansiyel ajanlar ve ampirik tedavi yaklaşımı.

Muhtemel Patojenler
Enterik Gram (-) non-pseudomonal Enterobakter türleri Klebsiella türleri Proteus türleri <i>Serratia marcescens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Metisiline duyarlı <i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i>
Başlangıç Ampirik Tedavi Yaklaşımı
Sefalosporin (2. kuşak veya non-pseudomonal 3. kuşak) β-laktam/β-laktamaz inhibitör kombinasyonu (piperasilin/tazobaktam) Ertapenem Florokinolon (levofloksasin ve moksifloksasin*) Klindamisin+aztreonam*
*: penisilin alerjik hastada, VİP: ventilatör ilişkili pnömoni

Tablo 4. Çok ilaca dirençli patojenlerle enfeksiyon riski bulunan VİP'de potansiyel ajanlar ve ampirik tedavi yaklaşımı.

Muhtemel Patojenler
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Genişletilmiş spektrumlu β-laktamaz üreten Gram (-) organizmalar Asinetobakter türleri Metisiline dirençli <i>S. aureus</i>
Başlangıç Ampirik Tedavi Yaklaşımı
Piperasilin/tazobaktam veya Seftazidim, sefoperazon, sefepim veya Aztreonam veya İmipenem, meropenem, (doripenem≠) + Aminoglikozit (gentamisin, tobramisin veya amikasin) veya anti-pseudomonal kinolon (siprofloksasin veya levofloksasin) ± Linezolid veya vankomisin (veya telavancin≠) Eğer Asinetobakter ile enfeksiyon şüphesi var ise tigesiklin ve kolistin de düşünülmesi [¶]
*: hastane kökenli pnömoni tedavisinde doripenem ve telavancin için Amerika "Food and Drug Administration (FDA)" onayı yoktur; †: tigesiklik ventilatör ile ilişkili pnömonide uygun bir seçenek değildir ve Asinetobakter de monoterapi olarak kullanılmamalıdır. VİP: ventilatör ilişkili pnömoni

Başlangıç tedavisinin etiyolojik patojenlere karşı etkin olmaması mortaliteyi arttırmaktadır. ÇİD patojenlere bağlı VİP için risk faktörleri ve tedavi yaklaşımı Tablo 2, 3 ve 4'te gösterilmektedir^(12, 14).

Uygun ampirik antibiyotik kullanımına ilave olarak tedavi zamanlaması mortalite için önemli bir belirle-

Tablo 5. Normal böbrek fonksiyonuna sahip yoğun bakım hastalarında sık kullanılan antibiyotiklerin dozları.

İmipenem	Sefepim
6 saatte bir 500 mg veya 8 saatte bir 1 g	8-12 saatte bir 1-2 g
Meropenem	Gentamisin ve Tobramisin
8 saatte bir 500 mg	7 mg/kg/gün
Piperasilin/Tazobaktam	Amikasin
6 saatte bir 4.5 g	20 mg/kg/gün
Levofloksasin	Vankomisin
Günde 750 mg	12 saatte bir 15 mg/kg
Siprofloksasin	Linezolid
8 saatte bir 400 mg	12 saatte bir 600 mg

yicidir. Bununla ilgili bir araştırmada, özellikle sepsis kliniğindeki hastalarda tedavi başlanmasında her bir saatlik gecikmenin mortaliteyi her saat için %7.6 ve üzerinde arttırdığı gösterilmiştir⁽¹⁵⁾.

Uygun tedavi ile birlikte diğer önemli parametreler, seçilen antibiyotığın doğru dozda, uygun sürede ve enfeksiyon bölgesine yeterli penetrasyonda uygulanmasıdır. Antibiyotik dozları Tablo 5'de verilmektedir. Tedaviyi daha da etkili hale getirmek için, β -laktamların uzamış sürekli infüzyonla verilmesi ve aminoglikozit veya kinolonların yüksek dozda tek bir defada uygulanması da önerilmektedir. Doripenem, diğer antipseudomonal β -laktamlar ile benzer etkiye sahip yeni bir karbapenemdir ve yoğun bakım hastalarında 4 saatlik infüzyon şeklinde verilmesi VİP'de *P. aeruginosa*'ya karşı etkinliği arttırmaktadır^(2, 16, 17).

Asinetobakter türleri tigesiklin ile tedavi edilebilir. Fakat tigesiklin tek başına verilmemeli, karbapenem veya kolistin ile birlikte kullanılmalıdır⁽¹⁸⁾. Karbapenemler, ÇİD ve ESBL üreten Gram (-) mikroorganizmalara en etkin antibiyotiklerdir, β -laktam/ β -laktamaz inhibitörleri de bu ajanlara etkilidir, fakat kinolon ve aminoglikozitler tek başına etkin değildirler. ESBL üreten Gram (-) mikroorganizmalara karşı 3. Kuşak sefalosporinler genelde etkisizdirler ve bazen tedavi sırasında bile aniden direnç gelişebilmektedir. Bu ajanlara karşı karbapenemler etkili değilse veya tedaviye direnç gelişirse kolistin kullanılmalıdır^(14, 19).

P. aeruginosa tedavisi için genelde bir β -laktam antibiyotik (seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem, doripenem, piperasilin/tazobaktam veya aztreonam) ile birlikte antipseudomonal kinolon (siprofloksasin veya levofloksasin) veya aminoglikozit (gentamisin, tobramisin veya amikasin) kombinasyonu birlikte önerilmektedir. Kombinasyon tedavisi *P. aeruginosa*'ya karşı sinerji sağlamak, tedavi sırasında ani ilaç direncini engellemekte ve bu mikroorganizmaya karşı %80-85 etkinlik sağlamaktadır. İlave olarak, kinolon dirençli *P. aeruginosa* sıklığındaki artıştan dolayı kombinasyon tercihi aminoglikozit tercih edilmesi tavsiye edilmektedir^(14, 20, 21).

sa'ya karşı sinerji sağlamak, tedavi sırasında ani ilaç direncini engellemekte ve bu mikroorganizmaya karşı %80-85 etkinlik sağlamaktadır. İlave olarak, kinolon dirençli *P. aeruginosa* sıklığındaki artıştan dolayı kombinasyon tercihi aminoglikozit tercih edilmesi tavsiye edilmektedir^(14, 20, 21).

Vankomisin, MRSA şüpheli pnömonide geleneksel olarak kullanılan bir ajandır. Son yıllarda linezolid ve telavansinin de MRSA pnömonilerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Vankomisin ve linezolidin karşılaştırıldığı çalışmalarda eşit etkinlikte oldukları rapor edilmiştir⁽²²⁻²⁴⁾. Ancak bazı randomize çalışmalarda ve metaanalizlerde, linezolidin daha üstün olduğu gösterilmiştir^(25, 26).

Candida pneumonia, VİP'de genelde rastlanan bir patojen değildir. Candida kolonizasyonu, *P. aeruginosa* kolonizasyonunu ve buna bağlı VİP riskini arttırmaktadır. Candida aspirasyon pnömonisi ve kolonizasyonu riskinden dolayı oral ve/veya özofageal Candidiasis bulunan hastalara spesifik tedavi verilmelidir. *Aspergillus* türlerine bağlı VİP'de yaygın olmamakla birlikte yoğun bakımlarda görülebilmektedir. KOAH, ilerlemiş karaciğer sirozu, hematolojik malignite, steroid kullanımı, transplantasyon gibi risk faktörleri bulunan olgularda *Aspergillus* türlerine bağlı pnömoni riski artmıştır. Pulmoner aspergillozis tanısı histolojik ve/veya klinik ve mikrobiyolojik olarak konulduğunda, erken ve etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. Tedavide vorikonazol ve liposomal amfoterisin B önerilmektedir⁽²⁷⁾.

VİP'de, aerolize antibiyotiklerin yeri sınırlıdır. Kistik fibroziste ve ağır gram (-) pnömonide etkili olduğu gösterilmiştir. Az sayıda hastayı içeren, kontrollü olmayan serilerde, aerolize aminoglikozit, polimiksin veya kolistin kullanımının ÇİD *P. aeruginosa* veya Asinetobakter türlerinde sistemik tedaviye yardımcı olabileceği bildirilmiştir^(14, 28).

VİP'de tedavi yaklaşımını özetleyecek olursak, başlangıç yaklaşım lokal mikrobiyolojik flora ile direnç paternlerini dikkate alacak ve ÇİD mikroorganizmaları kapsayacak biçimde kombinasyon tedavisi olarak planlanmalıdır. 2-3 gün sonra alt solunum yolu kültür sonuçlarına (trakeal aspirat veya bronkoskopik örnek) ve hastanın klinik cevabına göre tedavi yeniden şekillendirilmelidir. Bu şekillendirme, antibiyotik rejiminin etkene yönelik olarak daraltılması ve/veya antibiyotik sayılarının azaltılması şeklinde önerilmektedir. Bu stratejinin sekonder enfeksiyon ve direnç oranlarını azalttığı gibi, mortaliteyi de iyileştirdiği bildirilmiştir⁽²⁹⁾. Geleneksel tedavi süresi 14-21 gün olmakla birlikte, başlangıç tedavisine iyi klinik yanıt alınan ve etyolojik ajan olarak *P. aeruginosa* tespit edilmeyen olgularda 7 günlük tedavi yeterlidir. ÇİD *P. aeruginosa* ve asinetobakter türlerine bağlı VİP'de ideal tedavi süresi bilinmemektedir⁽³⁰⁾.

Sağlık Bakımıyla İlişkili Pnömoni (SBİP) Tedavi Yaklaşımı:

Son 90 gün içinde iki gün veya daha fazla hastanede yatan, sağlık bakımı için uzun süreli bakımda kalan, evde antibiyotik dahil infüzyon tedavisi alan, evde bası yarısı bakımı yapılması gereken, son 30 gün içinde hemodiyaliz merkezine tedavi amacıyla devam eden ve aile bireylerinde çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu bulunan kimselerde gelişen pnömonidir^(1, 2). SBİP önceleri Toplum Kökenli Pnömoni (TKP) içinde sınıflandırılmakta iken, 2005 ATS/IDSA rehberinde ayrı olarak tanımlanmıştır. Buradaki amaç toplumdaki gelen, ancak ÇİD patojenlere sahip hasta grubunu ayırmaktır. Bundan dolayı bu hasta grubu ÇİD patojenlere etkili geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmelidir^(2, 31). Hastaneye yatıştan 48 saat sonra sağ kalan ve kültür pozitif 400 SBİP'li hastayı içeren retrospektif bir çalışmada başlangıç tedavisi uygun olmayan grupta, başlangıç tedavisi uygun olan gruba göre mortalite anlamlı olarak yüksek (%18'e karşılık %30) bulunmuştur⁽³²⁾. Yine bu gruptaki hastalarda TKP ile karşılaştırıldığında hastalık şiddeti, hastanede kalış süresi ve mortalitenin daha yüksek olduğu, aynı zamanda bazı hastalarda mortaliteyi arttırdığı için ATS/IDSA rehberinde önerilen antimikrobiyal tedaviye uyulmaması gerektiği bildirilmiştir⁽³³⁾.

Dirençli organizmalarla enfeksiyon saptanan SBİP tanısındaki eksiklikler ile ilgili kaygıları gidermek için geliştirilen klinik risk skorlama sistemi ile yapılan bir çalışmada, risk skoru yüksek olgularda dirençli bakteriler [MRSA, *P. aeruginosa* ve ESBL üreten gram (-) basiller] ile oluşan SBİP tanısının doğruluğu daha yüksek idi. Bu skorlama sistemi aşağıdaki parametreler kullanılarak hesaplanmaktadır;

1. Son 90 gün içinde en az 48 saatlik hastane yatışı (4 puan),
2. Evde hemşirelik hizmeti (3 puan),
3. Kronik hemodiyaliz (2 puan)
4. Kritik hastalık (1 puan)

Dirençli patojenler ile oluşan pnömonide, risk skorları dirençli olmayan patojenlere bağlı gelişen olgulardan daha yüksek (ortalama puan 4'e karşılık 1) olarak bildirilmiştir. Risk skorunun >0 olması durumunda negatif prediktif değer %85 olduğu ve sonuç olarak risk skoru=0 bulunan olgularda geniş spektrumlu antibiyotige ihtiyaç olmadığı vurgulanmıştır⁽³⁴⁾.

Eğer ÇİD mikroorganizmalar için bilinen bir risk faktörü yok ise, ampirik tedavi olarak seftriakson veya ampicilin-sulbaktam veya yeni kuşak kinolon (levofloksasin veya moksifloksasin) veya ertapenem başlanabilir. Ancak hastanın takip edildiği kliniğin mikrobiyolojik verilerinde dirençli gram (-) basiller (Enterobakteri, *Serratia* veya *Pseudomonas* türleri) rastlanmış ise ve hastanın bilinen ÇİD patojen riski

yok ise, bu durumda tek ajan olarak piperasilin/tazobaktam veya sefepim ya da karbapenem de (imipenem, meropenem, doripenem) önerilmektedir^(1, 2).

Eğer son 90 gün içinde antibiyotik kullanım öyküsü, hastaneye yatıştan 5 gün sonrası gelişen pnömoni, toplumda ya da tedavi edildiği üniteye bilinen yüksek antibiyotik direnci, immünsüpresyon ve SBİP kriterlerinin bulunması durumunda ÇİD mikroorganizmaları kapsayacak biçimde kombine geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedaviye başlanır^(1, 2). Bunun için geleneksel tedavi;

Antipseudomonal sefalosporin (sefepim veya seftazidim) veya
Karbapenem (imipenem, meropenem, doripenem) veya
Piperasilin-tazobaktam
±
Antipseudomonal kinolon (siprofloksasin veya levofloksasin) veya
Aminoglikozit (gentamisin, tobramisin, amikasin)
Eğer yüksek dirençli *Pseudomonas*, *Asinetobakter* ve *Enterobakter* şüphesi var ise tedaviye kolistin eklenebilir⁽³⁵⁾.
Eğer MRSA için bilinen risk faktörleri ya da şüphesi veya lokal olarak yüksek insidans bulunuyor ise, tedaviye Linezolid veya vankomisin veya telavansin (alternatif ajanlar kullanılmadığı zaman) eklenmelidir^(22-26, 36).

KAYNAKLAR

1. Kılıncı O, Ece T, Arman D. Türk Toraks Derneği erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10: 1-24.
2. Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. 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. Flanders SA, Collard HR, Saint S. Nosocomial pneumonia: state of the science. *Am J Infect Control* 2006; 34: 84-93.
4. Craven DE, Chroneou A. Nosocomial pneumonia. In: Madell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th Edn. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2009.p.3717-24.
5. Sabria M, Sopena N. HAP in nonventilated patients. *Eur Respir Mon* 2011; 53: 138-50.
6. Leroy O, Soubrier S. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, clinical features, management and antibiotic resistance. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 171-5.
7. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009; 301: 2120-8.

8. Dziedzic T, Pera J, Klimkowicz A, Turaj W, Slowik A, Rog TM, et al. Serum albumin level and nosocomial pneumonia in stroke patients. *Eur J Neurol* 2006; 13: 299-301.
9. Sabria M, Yu VI. Hospital-acquired legionellosis: solutions for a preventable infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 368-73.
10. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 43-8.
11. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Ohl CA, Karchmer TB, Bowton DL. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130: 787-93.
12. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J; European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009; 35: 9-29.
13. Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 181-9.
14. Niederman MS. VAP: approach to therapy. *Eur Respir Mon* 2011; 53: 36-47.
15. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-96.
16. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009; 37: 2071-8
17. 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.
18. Schafer JJ, Goff DA, Stevenson KB, Mangino JE. Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 980-7.
19. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Cassellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140: 26-32.
20. 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.
21. 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 randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 149-58.
22. Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2011; 139: 1148-55.
23. Kalil AC, Klompas M, Haynatzki G, Rupp ME. Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013; 3: e003912.
24. Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, Kanafani ZA, Nannini EC, Rocha MG, et al. Televancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 31-40.
25. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid versus vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1789-97.
26. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012; 64: 621-9.
27. Ewig S, Tasci S, Müller E. Fungal VAP. *Eur Respir Mon* 2011; 53: 122-37.
28. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005; 9: R53-R59.
29. Niederman MS. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Care* 2006; 12: 452-7.
30. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588-98.
31. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005; 128: 3854-62.
32. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Mody SH, Kollef MH. Antimicrobial therapy escalation and hospital mortality among patients with health-care-associated pneumonia: a single-center experience. *Chest* 2008; 134: 963-8.
33. Venditti M, Falcone M, Corrao S, Licata G, Serra P; Study Group of the Italian Society of Internal Medicine. Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health-care-associated, and hospital-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*; 2009; 150: 19-26.
34. Shorr AF, Zilberberg MD, Reichley R, Kan J, Hoban A, Hoffman J, et al. Validation of a clinical score for assessing the risk of resistant pathogens in patients with pneumonia presenting to the emergency department. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 193-8.
35. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Mindru C, Fey PD, Kalil AC. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 670-80.
36. FDA news release. FDA approves Vibativ for hospitalized patients with bacterial pneumonia. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm358209.htm> (Accessed on October 09, 2013).