

# Erişkinlerde Ventilatör İlişkili Pnömoni ve Tedavisi

## Ventilator-Associated Pneumonia and its Treatment in Adults

Dr. Fatma ÇİFTÇİ, Dr. Akın KAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) yoğun bakım ünitelerinde sık görülen, morbidite ve mortalitesi yüksek bir enfeksiyondür. Ayrıca, hastanede yatış süresini uzatmakta ve hasta maliyetini arttırmaktadır. Endotrakeal entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömoniler bu gruba girer. Bu enfeksiyonun yönetiminde hastanın klinik bulguları, çoklu ilaç direnci için risk faktörleri ve yoğun bakım ünitesinin lokal özellikleri (antibiyoqram, duyarlılık, kolonizasyon vb.) değerlendirilmelidir. Antibiyotik seçimi tüm bu bilgiler ışığında ve hastaya özgün planlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Ventilatör ilişkili pnömoni, hastane ilişkili pnömoni, çoklu ilaç direnci, antibiyoqram.

### SUMMARY

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a common infectious disease with high morbidity and mortality in intensive care units. It also prolongs hospitalization duration and increases patient costs. Pneumonia that develops 48 hours after endotracheal intubation classified in this group. In management of VAP, the clinical findings of the patient, risk factors for multiple drug resistance, and local characteristics of the intensive care unit (antibiogram, antibiotic sensitivity, colonization, etc.) should be assessed. The selection of antibiotics should be planned on the basis of all this information and according to the patient characteristics.

**Keywords:** Ventilator-associated pneumonia, hospital-acquired pneumonia, multidrug-resistance.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Fatma ÇİFTÇİ  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara  
e-posta: fciftci@ankara.edu.tr  
DOI: 10.5152/gghs.2018.012

## GİRİŞ

Hastane kaynaklı pnömoniler hastane kaynaklı infeksiyonların en sık görülenidir. Tüm hastane kaynaklı infeksiyonların %22'sine karşılık gelir. Amerika'da National Healthcare Safety Network ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) oranlarının azaldığına söylese de son yayınlarda mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların %10'da geliştiği görülmüş ve son dekatta prevelansın azalmadığı görülmüştür. Bu infeksiyonların hasta morbidite ve mortalitesi üzerine oldukça negatif etkileri vardır. VİP'e bağlı mortalite %20-50 arasında bildirilmiştir<sup>(1)</sup>. Ayrıca, VİP çok büyük kaynak kullanımı ve uzun hastane yatış süresi ile ilişkilidir. İki çalışmada mekanik ventilasyon süresini 7.6-11.5 gün ve hospitalizasyonu 11.5-13.1 gün uzattığı gösterilmiştir<sup>(2,3)</sup>. Ventilatör ilişkili pnömoni ile takip edilen bir hastanın maliyeti yaklaşık olarak \$40.000 hesaplanmıştır<sup>(3)</sup>.

## TANIMLAR

Pnömoni, akciğerde yeni gelişimli infiltrat ve bu infiltratın infeksiyon kaynaklı olduğunu düşündüren yeni başlayan ateş, pürülan balgam, lökositoz ve oksijenizasyonda düşme klinik bulgularının olmasıdır. Bu tanım 2005 yılında yayınlanan ATS rehberindeki tanımla aynıdır<sup>(4)</sup>. Hastane ilişkili pnömoni, hastaneye yatışında entübe olmayan hastada hastaneye kabulünden 48 saat ve sonrasında gelişen pnömonidir. Ventilatör ilişkili pnömoni ise endotrakeal entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömonidir. Hastane ilişkili pnömoni ve VİP tanısı için günümüzde altın standart bir yöntem yoktur.

## ÇOK İLACA DİRENÇLİ VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ İÇİN RISK FAKTÖRLERİ

Antibiyotik direnci VİP tedavi seçiminde ve düzenlenmesinde en önemli konudur. Çeşitli derleme ve meta-analizler gözden geçirilerek bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Çok ilaca dirençli (MDR) patojenler için risk faktörleri bazı hastalık durumları ve organizmalara özgündür<sup>(5-8)</sup>.

*Çok ilaca dirençli patojenler için risk faktörleri:*

- Son 90 gün içinde intravenöz antibiyotik kullanımı
- VİP gelişmeden önce  $\geq 5$  günden uzun hospitalizasyon
- VİP ile birlikte septik şok
- VİP öncesinde ARDS
- VİP öncesinde renal replasman tedavisi

YBÜ'ne alındığında koma tablosunda olması MDR VİP için düşük risk ile ilişkilidir<sup>(5)</sup>. Bir çalışmada sistemik kortikosteroid kullanılması MDR VİP için artmış riskle ilişkili bulunmuştur<sup>(6)</sup>, ancak özgün doz ve süre belirtilmediği ve diğer çalışmalarda desteklenmediği için kesin bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir.

Daha önce intravenöz antibiyotik kullanılması sürekli olarak MDR patojenler için predispozan faktör olarak tanımlanmaktadır. Erken antimikrobiyal tedavi antibiyotik duyarlı gram pozitif kok ve Hemophilus influenza'ya karşı VİP riskini azaltırken hospitalizasyonun ileri evresinde MRSA, pseudomonas ve diğer non-glukoz fermente eden organizmalara bağlı MDR VİP gelişiminde artış rapor edilmiştir<sup>(8,9)</sup>. Bu sonuçlar antibiyotik seçiminin tedbirli ve akıllıca yapılması gerektiğini gösterir.

Ventilatör ilişkili pnömoni etkeni mikroorganizmayı diğer klinik durumlar da etkileyebilir. Sepsis kalıtsal bağışıklık sistemini oluşturan hücresel elementlerin cevabını değiştirebilir<sup>(10)</sup>. Sepsiste hiperinflamatuvar cevabı takip eden uzamış immünsüpresif dönem koğın MDR patojenleri temizleme yeteneğini azaltır. ARDS hastalarında araştırmalar yüksek mRSA ve non-glucose-fermenting gram-negative bacilli insidansında artış göstermiştir<sup>(11)</sup>.

ARDS hastalarında VİP gelişimi gecikir, sebebi ARDS'nin erken evresinde hemen her zaman antibiyotik kullanılması olabilir. VİP geliştiğinde mikrobiyal etken ARDS olmayan aynı süre mekanik ventilasyon alan ve benzer düzeyde antibiyotik tedavisi alan gruptan farklı değildir<sup>(12)</sup>. YBÜ'ne alındığında komada olmasının MDR VİP'e karşı koruyucu bir etkisi vardır. Bu etki nörotravma hastalarının yoğun bakımda erken evrede VİP gelişimine artmış eğilimi ile ilişkisi olabilir.

Erken ve geç gelişen pnömoni 1980'lerden gelen verilere dayanır ve mekanik ventilatördeki hastaların %50'sinde ilk dört gün içinde VİP gelişir<sup>(13)</sup>. Üst hava yolu kolonizasyonu daha sonra gelişecek trakeabronşiyal kolonizasyonun bağımsız bir göstergesidir. Üst ve alt hava yollarında kolonizasyon paterni ilk üç-dört gün içinde toplum kaynaklıdan tipik nazokomiyal paterne dönüşür. Toplum kaynaklı patern erken gelişen pnömoni ile nazokomiyal patern geç gelişen pnömoni riskiyle ilişkilidir. Sonuç olarak toplum kaynaklı patojenlere karşı bir veya iki doz sefalosporin ile profilaksi kolonizasyon riskini azaltır ve sonuç olarak, erken gelişen pnömoni tipik nazokomiyal patojenler ile devam eden kolonizasyon için risk faktörüdür ve

geç başlangıçlı VİP riskini artırır. Çok sayıda araştırmada VİP zamanı ve MDR organizma riski arasındaki ilişki sorgulanmıştır. Erken ve geç VİP'de patojen paternleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır<sup>(6)</sup>. Bu araştırmaların bazı konsept tanımlamalarında farklılıklar göze çarpar. Örneğin; “time zero-başlangıç zamanı” ve MDR için risk faktörleri farklılık gösterir. Erken ve geç başlangıçlı VİP konsepti için başlangıç zamanının entübasyon günü değil hastaneye yatış günü olarak alınması çünkü entübasyonun hospitalizasyondan günler sonra da olabileceği belirtilmiştir. Entübasyondan önce üst ve alt hava yollarının çoktan tipik nazokomiyal patojenlerle kolonize olmasıyla sonuçlanır. Ayrıca, MDR için risk faktörlerinin varlığı erken ve geç başlangıçlı pnömoni ayrımı için önceliklidir. Sonuç olarak VİP gelişme zamanı diğer risk faktörleri varlığı, yakın zamanda antibiyotik kullanımı bağlamında değerlendirilmelidir. Her şeye rağmen, değerlendirilen kanıtlar hospitalizasyondan beş gün sonra VİP gelişen hastalarda MDR organizmalar ile enfeksiyon riskinin yüksekliği yönündedir.

### MRSA'a bağlı VİP için Risk Faktörleri

MRSA'a bağlı nazokomiyal pnömoni hasta özellikleri, hastalık şiddeti, hastaya uygulanan özel tedaviler ve girişimler gibi çeşitli değişken faktörlere bağlı olabilir. MRSA riski için en geçerli kanıt ise önceden intravenöz antibiyotik tedavisi verilmesidir. Hangi spesifik antibiyotik gruplarının risk faktörü olduğu az sorulan bir sorudur. Ayrıca, MRSA pnömonisi sıklıkla erken başlangıçlı değil geç başlangıçlı pnömonide görülür<sup>(14)</sup>.

Kolonize vakaların saptanması, izolasyonu ve dekolonizasyon stratejileri MRSA enfeksiyonlarının azaltılmasında tamamlayıcı rol oynar. Bazı araştırmalar MRSA kolonizasyonunun MRSA'nın solunum örneklerinden izolasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir<sup>(15)</sup>, ancak bir araştırma bu ilişkiyi göstermemiştir<sup>(16)</sup>.

Bildiğimiz kadarıyla ampirik tedavi seçeneklerini belirlemek için MRSA tarayan prospektif bir araştırma yoktur. MRSA pnömonisi için çok sayıda potansiyel risk faktörü belirtilse de araştırmalar az ve yetersizdir. Sınırlı bilgi temel alınarak uzlaşılan daha önce intravenöz antibiyotik kullanımının MRSA için en önemli risk faktörü olduğudur.

Nazal ve solunum yolu örneklerinden MRSA izolasyonunun, solunum örneklerinde MRSA üremesi riskini arttıracığı yönünde bazı kanıtlar olsa da MRSA pnömonisi için kesin bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar yetersizdir.

### Pseudomonas aeruginosa Bağlı VİP için Risk Faktörleri

Çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu için potansiyel risk faktörleri daha önce antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olması olarak belirlenmiştir. Ayrıca, verileri sınırlı olsa da kistik fibrozis ve bronşektazi hastaları da *P. aeruginosa* kronik kolonizasyonunda diğer pulmoner hastalıklardan daha fazla risk taşır bu sebeple MDR *P. aeruginosa* için risk yüksektir. Riski artıran spesifik bir antibiyotik grubu olarak karbapenemler, geniş spektrumlu sefalosporinler ve florokinolonlar bağımsız risk faktörleri olarak göze çarpmaktadır. Çok sayıda potansiyel risk faktörü olmasına rağmen yayınlanmış veriler az ve yetersiz kalitededir. Sınırlı veriler temel alınarak uzlaşılan daha önce intravenöz antibiyotik kullanımının MDR *P. pneumonia* için en önemli risk faktörü olduğudur.

### VİP ETİYOLOJİSİ

VİP'e sebep olan MDR organizmaların artan sayısı ve başlangıçta etkin olmayan tedavi verilme riski nedeniyle VİP şüphesi olan tüm olgularda solunum sekresyonlarından kültür alınması önerilir<sup>(4)</sup>. Bu hasta grubunda kan kültürlerinin önemi belirsizdir. VİP olan hastaların yaklaşık %15'inde kan kültüründe bakteriyemi izlenir, ve bu hastalarda patojenin kesin tanısı sıklıkla MDR'dir ve tedavi yönetimini değiştirir<sup>(17)</sup>.

Bazı araştırmalar bakteriyemik hastaların bakteriyemik olmayanlardan morbidite ve mortalite riskinin yüksek olduğunu göstermiştir<sup>(17,18)</sup>. Şu da bilinmelidir ki VİP şüphesi olanların pozitif kan kültürlerinin %25'i akciğer dışı kaynaktan gelir. Kan kültürleri akciğer dışı kaynağı da gösterebilir. Bu sebeple VİP düşünülen her hastadan kan kültürü alınması önerilmez. Ancak bakteriyemik VİP'de kan kültürleri antibiyotik tedavisine ve antibiyotik spektrumunu daraltmaya (de-escalation) rehberlik edebilir.

### VİP TANISINDA MİKROBİYOLOJİ

Noninvaziv ve semiquantitative yöntemler, invaziv ve quantitative yöntemlere tercih edilir. İnvaziv yöntemlerin non-invaziv yöntemlere göre tanıda bir üstünlüğü gösterilememiştir. Ayrıca, noninvaziv yöntemler ve semiquantitative kültürler daha hızlı yapılmakta ve sonuçlanmaktadır. VİP tanısında etken izolasyonu için bronkoskopik teknikler yerine (BAL, korumalı fırça ve mini-BAL yerine) endotrakeal aspirasyon tercih edilmelidir.

Şüpheli VİP tanısı olan ve invaziv quantatif yöntemlerle sonuçlar tanısız değerlerin altında çıkan hastalarda (korunmalı fırça  $< 10^3$  CFU/mL, BAL  $< 10^4$  CFU/mL) antibiyotiklerin kesilmesi önerilir. Bu zayıf önerinin kaynağı antibiyotiklerin zararından kaçınmak ve yüksek maliyettir. Bu kararı verirken klinik özellikler de değerlendirilmelidir. Bu hasta grubunda değerlendirilmesi gereken klinik özellikler alternatif infeksiyon kaynağı olması, kültür alındığı sırada antibiyotik tedavisi alması, klinik şüphe, ciddi sepsis bulguları ve klinik bulgularında düzelme olmasıdır.

### VİP TANISINDA BİYOBELİRTEÇLER

#### Prokalsitonin

Endotoksin ile uyarıldığında tüm vücutta parankimal dokulardan prokalsitonin (PCT) hızlıca salgılanır; bu PCT üretimi çok çeşitli tipte bakteriyel infeksiyonlarda da gözlenir. PCT steril inflamasyona veya viral infeksiyona cevap olarak da artabilir ancak nadirdir<sup>(19)</sup>.

Bu özellikler PCT'yi VİP tanısında potansiyel olarak değerli bir test yapar.

VİP tanısında PCT ile klinik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle elde edilen verilerle sadece klinik bulguların değerlendirilmesiyle elde edilen verileri karşılaştıran araştırma yoktur. PCT'nin etkinliğinin değerlendirildiği araştırmalar temel alındığında PCT ile birlikte klinik bulguların VİP tanısında duyarlılığı %67 ve özgüllüğü %83 ile yeterli bulunmamıştır.

VİP tanısında antibiyotik başlanıp başlanılmamasında sadece klinik bulguların kriter olarak kullanılması önerilir. PCT rehberliğinde antibiyotik spektrumunun daraltılmasını amaçlayan bir araştırmada ise sağ kalım avantajı sağlamadığı ve ventilatörde ve yoğun bakımda kalış süresini uzattığı gözlemlenmiştir<sup>(20)</sup>.

#### sTREM-1 (Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells)

Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM-1) immunoglobulin ailesinin bir üyesidir ve doku bakteri veya mantar tarafından invaze olduğunda nötrofil ve monositlerden salgılanır. Ancak infeksiyon tanısındaki yeri kesin değildir çünkü noninfeksiyöz inflamasyonlarda da düzeyi artabilir<sup>(21)</sup>. Araştırmalarda bronkoalveolar lavajdaki düzeyi incelenmiştir. BAL sıvısında VİP tanısı koyabilmede duyarlılığı %84 özgüllüğü %49 ile yeterli bulunmamıştır. Bronkoalveolar lavaj (STREM) düzeyi ile birlikte klinik bulgular değil, sadece klinik bulgular ile antibiyotik başlama kararı verilir.

### CRP (C-Reactive Protein)

VİP için antibiyotik başlayıp başlamama kararı verilebilmesi için tanısız testin VİP olan hasta ile olmayan hastayı ayırabilmesi gereklidir. Bu konuda CRP ile yapılan araştırmaların bu ayrımı yapamadığı gösterilmiştir. Serum CRP düzeyi ve klinik bulgular ile değil sadece klinik bulgular ile antibiyotik başlama kararı verilir.

### CPIS (Modified Clinical Pulmonary Infection Score)

CPIS çeşitli klinik faktörlere göre pnömoni tanısı için kullanılan yarı-objektif bir değerlendirmedir: ateş, lökosit sayısı, seolunum sekresyonlarının varlığı ve karakteri, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (arterial oksijen parsiyel basıncı/inspire edilen oksijen fraksiyonu) oranı ve göğüs radyografisi bulgularını içerir. Klinik bulgular ve CPIS ile birlikte klinik bulguların VİP tanısında etkinliğini karşılaştıran bir araştırma yoktur ancak CPIS'in VİP tanısındaki performansını değerlendiren araştırmalar mevcuttur<sup>(22)</sup>. CPIS VİP tanısını %65 duyarlılık, %64 özgüllük ile koydurabilir veya dışlayabilir. Bu değerler yeterli bulunmadığından VİP tanısında sadece klinik bulguların değerlendirilmesi önerilir. CPIS skoru ile birlikte klinik bulgular değil, sadece klinik bulgular ile antibiyotik başlama kararı verilir.

### VİP BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ

VİP için klinik olarak şüpheli hastalarda antibiyotik seçimi güçtür çünkü uygun antibiyotığın erken başlanması potansiyel faydaları ile (örneğin; azalmış mortalite) fazla geniş spektrumun zararları (örneğin; ilaç yan etkileri, *C. difficile* infeksiyonu ve artmış antimikrobiyal direnç) arasında denge kurulmalıdır. VİP ilişkili spesifik patojenlerin hedef alınarak uygun tedavinin verilmesi ve fazla tedavinin istenmeyen sonuçlarının önlenmesi için şu yöntemler kullanılabilir:

1. Her hastanenin yoğun bakım ünitesindeki popülasyona özgün olarak düzenli olarak lokal antibiyogram oluşturması ve yayması.
2. Ampirik tedavi rejimlerine ilişkili patojenlerin yerel dağılımı ile VİP ve antimikrobiyal yatkınlıkları bilgi verilmesi.

Mikrobiyal flora ve direnç özellikleri ülkeler, bölgeler, hastaneler, yoğun bakımlar ve örnek alınan bölgeler (akciğer ve akciğer dışı) arasında değişmektedir. Bu sebeple ampirik antibiyotik tedavisi planlanırken patojenlerin prevalansı ve duyarlılığı lokal veriler ışığında değerlendirilmelidir. Lokal mikrobiyal epidemiyoloji yoksa klinisyen geniş ulusal ve uluslararası mikroorganizma ve direnç araştırmalarını referans alabilir.

## VİP TEDAVİSİNDE HANGİ ANTİBİYOTİKLER KULLANILMALI?

Şüpheli VİP olgularında *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve diğer gram-negatif basilleri kapsayan ampirik tedavi önerilir.

*MRSA kapsayan rejim başlanması için;*

- Antibiyotik direnci için risk faktörü olması durumunda MRSA kapsayan ampirik antibiyotik rejimi önerilir (Tablo 1).
- *S. aureus* izolatlarının %10-%20'den fazlasında metisilin direnci varsa veya prevelansı bilinmiyorsa MRSA kapsayan ampirik antibiyotik rejimi önerilir.

Bu grupta tedavide vankomisin ve linezolid önerilir.

*MSSA ampirik tedavisi için antimikrobiyal direnç için risk faktörü yoksa önerilir.*

Bu grupta ampirik olarak piperacillin-tazobactam, cefepim, levofloksasin, imipenem ve meropenem önerilir.

Oxacillin, nafcillin, cefazolin MSSA kantlandığında duyarlılık varsa verilir, ampirik tedavide önerilmez.

*2 farklı gruptan antipseudomonal antibiotiklerin ampirik olarak verilmesi:*

- Antibiyotik direnci için risk faktörü varsa (Tablo 1)
- > %10 gram-negatif izolatlar monoterapi ajanına dirençliyse
- Yoğun bakımın duyarlılık oranları biliniyorsa
- Hasta septik şokta ve ölüm riski yüksekse verilir.

**Tablo 1. Çok ilaca direçli patojenler için risk faktörleri.**

### MDR VİP için risk faktörleri

Son 90 gün içinde intravenöz antibiyotik kullanımı  
VİP ile birlikte septik şok  
VİP öncesinde ARDS  
VİP gelişmeden önce  $\geq 5$  günden uzun hospitalizasyon  
VİP öncesinde renal replasman tedavisi

### MDR HİP için risk faktörleri

Son 90 gün içinde intravenöz antibiyotik kullanımı

### MRSA/HİP için risk faktörleri

Son 90 gün içinde intravenöz antibiyotik kullanımı

### MDR HİP/VİP *P. aeruginosa* için risk faktörleri

Son 90 gün içinde intravenöz antibiyotik kullanımı

*1 antipseudomonal antibiyotiğin ampirik olarak verilmesi:*

- Antibiyotik direnci için risk faktörü yoksa
- Yoğun bakımda gram negatif izolatların  $\leq$  %10'u monoterapiye dirençliyse tek antipseudomonal antibiyotik verilebilir.

Uygun gram-negatif aktivitesi olan alternatif ajanlar varsa aminoglikozidlerden ve kolistinden kaçınılmalıdır.

Eğer bronşektazi veya kistik fibrozis gibi yapısal akciğer hastalığı varsa gram negatif infeksiyon riski artar ve iki antipseudomonal ajanın birlikte verilmesi önerilir.

Bu önerilerin amacı erken, uygun antibiyotik kapsamını sağlamak, fazla ve gereksiz tedaviden kaçınarak ilaç yan etkilerini, *Clostridium difficile* infeksiyonunu, antibiyotik direncini ve artmış maliyeti önlemektir.

### Gram-Pozitif Etkenleri Kapsama

MRSA tedavisinde kullanılan farklı ajanların seçimi hakkında az sayıda araştırma vardır. Vancomycin ve linezolid araştırılmıştır. Vankomisin ve linezolidi karşılaştıran meta-analizler benzer klinik etkinlik ile sonuçlanmıştır. Diğer teorik seçimler ise teikoplanin, telavancin, ceftaroline, and tedizolid olabilir.

### Gram-Negatif Etkenleri Kapsama

Gram-negatif infeksiyonların tedavisinde potansiyel tedavi seçenekleri çok çeşitlidir. Araştırmalarda kullanılan rejimler karbapenemler, sefalosporinler, antipseudomonal penisilinler, aminoglikozidler, kinolonlar, aztreonam, ve tigesiklinin tek veya kombinasyonlarıdır. Bu araştırmalarda tigesiklin ve doripenem ile cevap ve mortalite de kötü klinik sonuçlar elde edilmiş, diğerleri benzer bulunmuştur.

Kolistinin VİP ampirik tedavisinde kullanımı ile ilgili randomize kontrollü araştırma yoktur ancak diğer araştırma sonuçlarına göre klinik cevap oranları, mortalite ve nefrotoksisite de diğer antibiyotiklerle fark görülmemiştir.

Bir seri meta-analizde antibiyotik sınıfları diğer sınıflarla karşılaştırıldığında bir sınıfın diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. Mortalite, klinik cevap, edinilmiş direnç veya yan etkiler değerlendirildiğinde sefalosporin vs non-sefalosporin rejimi veya antipseudomonal penisilin vs. non-antipseudomonal penisilin rejimi arasında fark bulunmamıştır.

## Gram Boyama

VİP tanısında gram boyamanın yeri net değildir. Bazı araştırmalar gram pozitif boyanma olmamasının *S. aureus* üremesi ihtimalini düşürdüğünü belirtir. Son meta-analiz ve gözlemsel araştırmalarda ise gram boyama ve kültür arasında zayıf uyum saptanmıştır<sup>(23)</sup>.

## S. aureus Sürveys Taraması

Çoğu hastane MRSA için bazı hastalarına veya tamamına sürveys taraması yapmaktadır. MRSA taramasının duyarlılığı anatomik bölgeye veya izolasyon metoduna göre değişmektedir. Gözlemsel veriler taramada MRSA için pozitif sonuçların MRSA klinik infeksiyonu riskini arttırdığını göstermektedir. Ancak bu ilişki özellikle cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında belirgindir. MRSA'a bağlı solunum sistemi infeksiyonlarının sadece %30'unda taramada MRSA pozitifdir. MRSA prevelansının düşük olduğu yerde negatif nazal tarama MRSA ihtimalini azaltır, ancak yüksek prevelans olan bir yerde dışlamaz.

## ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNİN FARMAKOKİNETİK/FARMAKODİNAMİK DOZU

VİP hastalarında üreticinin önerileri yerine antibiyotik farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) verilerine göre doz belirlenmelidir. FK/FD optimize edilen doz antibiyotik kan konsantrasyonu, uzamış veya sürekli infüzyon ve kiloya bağlı dozlamı içerir.

## İNHALER ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

- Gram-negatif patojenlerin tedavisinde kullanılır.
- VİP grubunda antibiyotik araştırmalarda 3 inhaler antibiyotik kullanılmıştır: tobramycin, gentamicin, kolistin'dir.
- Araştırmalarda elde edilen predominant mikroorganizmalar MDR *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'dir.
- Eğer gram-negatif basile bağlı VİP sadece aminoglikozid veya polimiksin duyarlı ise sadece sistemik antibiyotikler yerine hem inhaler hem de sistemik antibiyotiklerin birlikte verilmesi önerilir. Ayrıca, IV antibiyotik tedavisine yeterli cevap vermiyorsa inhaler tedavi eklenir. Inhaler antibiyotik tedavilerinin etkinliğini değerlendirmek için acil olarak inhaler antibiyotiklerin optimal dağılımı, dozu, sistemik tedavi süresine etkisi hakkında bilgi veren yeni araştırmalar gereklidir.

## PATOJENE SPESİFİK TEDAVİ

### MRSA

MRSA tedavisinde vankomisin veya linezolid önerilir. İkisi arasındaki seçim yapılırken hastaya özgü faktörler örneğin kan hücresi sayısı, daha önce SSRI (serotonin-reuptake inhibitor kullanımı), böbrek fonksiyonları ve maliyet göz önünde bulundurulur.

### P. aeruginosa

*P. aeruginosa*'ya karşı antibiyotik direnci prevelansı yüksektir. Ampirik olamayan kesin tedavisi antibiyotik duyarlılık testlerine göre yapılmalıdır. Geniş direnç prevelansı olan yoğun bakımlarda *P. aeruginosa* izolatlarının kolistin ve polimiksin B duyarlılığı da çalışılmalıdır. Aminoglikozidler düşük akciğer penetransı ve monoterapi ile araştırma sayısının yetersiz olması nedeniyle *P. aeruginosa* tedavisinde önerilmez.

### Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamase (ESBL) Producing Gram-Negative Bacilli

ESBL gram-negatif basil üremesi olanlarda ampirik değil antibiyotik duyarlılık testine göre kesin tedavi önerilir. Hastaya özel alerji ve komorbiditeler gibi yan etki riskini arttıracak özel faktörler değerlendirilmelidir.

### Acinetobacter

Eğer etken bu ajanlara duyarlı ise karbapenem veya ampicillin/sulbaktam önerilir. Eğer etken polimiksin duyarlı ise, IV polimiksin (kolistin veya polimiksin B) ve inhaler kolistin birlikte önerilir.

Sadece kolistin duyarlı ise kolistin, birlikte rifampisin önerilmez. *Acinetobacter* infeksiyonlarında tigesiklin önerilmez. Bu önerilerde rifampisin ve kolistin ile kombinasyon tedavisinin potansiyel yan etkilerinden kaçınılmasında oldukça değerlidir. Artmış-yüksek eradikasyon oranı çok iyi klinik başarı-düzelme ile ilişkili değildir. Ampirik olmayan kesin tedavi için uygun antibiyotik seçimi antimikrobiyal duyarlılık testini gerektirir.

### Karbapenem-Dirençli Patojenler

Sadece polimiksin duyarlı ise intravenöz polimiksin (kolistin veya polimiksin B) önerilir. Inhaler kolistin inhaler polimiksin B ile karşılaştırıldığında potansiyel farmakokinetik avantajları olabilir. Inhaler polimiksin klinik kanıtları anekdotal ve kontrolsüz araştırmalara dayanmaktadır bu sebeple Inhaler polimiksin önerilmemektedir. Inhaler kolistin ise sulandırıldıktan sonra uygulanmalıdır. Bu tavsiye FDA önerisidir. İntravenöz polymyxin B'nin ise intravenöz

kolistine göre farmakokinetik avantajları muhtemeldir, ancak VİP grubu hastalarda veriler yetersizdir.

### TEDAVİ SÜRESİ

ViP hastaları için uzun süreli tedavi yerine yedi günlük antimikrobiyal tedavi önerilir. Ancak klinik, radyolojik ve laboratuvar parametrelerinde iyileşme ve ilerlemeye göre antibiyotik tedavisi süresi belirlenir. Antibiyotik dozunun fiks doz yerine azalan (de-escalated) dozda verilmesi önerilir. Azalma (De-escalation) anlamı geniş spektrum yerine dar spektrum veya kombinasyon tedavisi yerine monoterapiye geçmektir. Fiks tedavi ise aynı geniş spektrumlu antibiyotiğe tedavi tamamlanana kadar devam etmek anlamına gelir. Antibiyotik tedavisini sonlandırmak için PCT ve klinik kriterlerin birlikte değerlendirilmesi önerilir. Antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında CPIS'in kullanılması önerilmez.

### KAYNAKLAR

1. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Executive Summary: 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: 575-82.
2. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51(Suppl 1): 120-5.
3. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 250-6.
4. American Thoracic Society (ATS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). 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.
5. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, et al. Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008; 34: 675-82.
6. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, et al. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1488-94.
7. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-9.
8. Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: Prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care* 2008; 23: 18-26.
9. Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, Devos P, Kipnis E, Georges H. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2170-3.
10. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: From cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 862-74.
11. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1942-8.
12. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(4 pt 1): 1165-72.
13. Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: A multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987; 13: 342-6.
14. Moreira MR, Cardoso RL, Almeida AB, Gontijo Filho PP. Risk factors and evolution of ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus* sensitive or resistant to oxacillin in patients at the intensive care unit of a Brazilian university hospital. *Braz J Infect Dis* 2008; 12: 499-503.
15. Robicsek A, Suseno M, Beaumont JL, Thomson RB Jr, Peterson LR. Prediction of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involvement in disease sites by concomitant nasal sampling. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 588-92.
16. Sarikonda KV, Micek ST, Doherty JA, Reichley RM, Warren D, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization is a poor predictor of intensive care unit-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections requiring antibiotic treatment. *Crit Care Med* 2010; 38: 1991-5.
17. Kunac A, Sifri ZC, Mohr AM, Horng H, Lavery RF, Livingston DH. Bacteremia and ventilator-associated pneumonia: A marker for contemporaneous extra-pulmonic infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15: 77-83.
18. O'Keefe GE, Caldwell E, Cuschieri J, Wurfel MM, Evans HL. Ventilator-associated pneumonia: Bacteremia and death after traumatic injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: 713-9.
19. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.
20. 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.
21. Bopp C, Hofer S, Bouchon A, Zimmermann JB, Martin E, Weigand MA. Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 504-7.
22. Veinstein A, Brun-Buisson C, Derrode N, et al. Validation of an algorithm based on direct examination of specimens in suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 676-83.
23. O'Horo JC, Thompson D, Safdar N. Is the Gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 551-61.





# NOTLAR

A series of horizontal dotted lines for writing notes.