

GİRİŞ

Bu uzlaşma raporu; Türk Toraks Derneği tarafından 2002 yılında yayınlanan Hastane Kökenli Pnömoniler Tanı ve Tedavi Rehberi temel alınarak oluşturulmuştur. Bu çalışma nedeniyle 2002-2007 yılları arasında Türkçe ve İngilizce olarak yayınlanmış konuyla ilgili makaleler değerlendirilmiş kanıt gücü yüksek makaleler dikkate alınarak gerekli olan bölümler güncellenmiştir. Yazarlar önceki rehberden farklı olarak Hastane kökenli Pnömoni terminolojisi yerine Hastanede Gelişen Pnömoni (HGP) terimini tercih etmişlerdir. Son yıllarda HGP başlığı altında temel tanı ve tedavi yaklaşımları açısından HGP den farklılık göstermeyen ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), sağlık bakımıyla ilişkili pnömoni (SBİP), hastanede gelişen trakeobronşit (HGTB), ventilatörle ilişkili trakeobronşit (VİTB) gibi yeni kavramlar tanımlanmıştır. Güncellenen raporda bu kavramlar da gözden geçirilecektir.

TANIMLAR:

- Hastanede gelişen pnömoni (HGP); Genellikle hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ve hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni olguları ile, hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanır [1,2].
- Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP); Entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömonidir [3].
- Sağlık Bakımı ile İlişkili Pnömoni (SBİP); SBİP'ye ait yayınlar sınırlıdır. Ancak tanı ve tedavilerinin HGP de tanımlananlar gibi yapılması önerilmektedir. Aşağıdaki özelliklerden birine sahip kişilerde gelişen pnömonilerdir [1].
 - Son 90 gün içinde iki gün veya daha fazla hastanede yatma
 - Sağlık bakımı için uzun süreli bakım evinde kalma
 - Evde infüzyon tedavisi (antibiyotik dahil)
 - Evde bası yarası bakımı yapılması
 - Son 30 gün içinde hemodiyaliz merkezine tedavi amaçlı devam etme
 - Aile bireylerinde çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu varlığı
- Hastanede Gelişen Trakeobronşit (HGTB); 48-72 saatir hastanede yatan hastalarda; akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın başka nedene bağlı olmayan; vücut ısısının > 38°C, pürülan balgam, lökositoz ya da lökopeni kriterlerinden ikisinin varlığı durumudur [1].
- Ventilatörle ilişkili Trakeobronşit (VİTB): 48-72 saatir ventilatöre bağlı hastalarda; akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın başka nedene bağlı olmayan, vücut ısısının > 38°C , pürülan balgam, lökositoz ya da lökopeni kriterlerinden ikisinin varlığı durumudur [1].

GENEL BİLGİLER:

HGP'nin tanı, tedavi ve izleminde göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, radyodiagnostik ve yoğun bakım uzmanları ile mikrobiyologlar, hastane epidemiyologları çok yakın işbirliği içinde olmalıdırlar.

Ülkemizde yapılmış çalışmalar değerlendirildiğinde HGP'nin bütün dünyada olduğu gibi hastane enfeksiyonları arasında 2. veya 3. sıklıkta olduğu görülmektedir [3-12].

Hastaneye yatan hastalar arasında %0.5- 2 oranında görülür. Dünyada hastane enfeksiyonları içindeki HGP oranı %15 düzeyinde bildirilirken, ülkemizdeki veriler %11-30 arasında (ortalama %19) olduğunu göstermektedir [4-13]. Ancak hastanın hastanede bulunduğu kliniğe göre sıklığı değişebilmektedir. Yoğun bakım birimlerinde tedavi edilen hastalarda HGP görülme sıklığı 5-10 kat fazla olup ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu oran 20 kata ulaşmaktadır [14]. Farklı araştırma sonuçlarına göre ventilatör tedavisi gören hastaların %28-85' inde VİP gelişebilmektedir [15-19,20,21]. Yoğun bakımda kalış süresi dikkate alındığında 1000 hasta yatış gününde 12.5, ventilatöre bağlanan hastalarda 1000 ventilatör gününde 2.5-39 [22,23]; ülkemizde yapılmış çok merkezli çalışmalarda ise 1000 ventilatör gününde 16.4- 26.5 olarak bildirilmektedir [17,22,24].

Hastane gelişen enfeksiyonlar arasında en sık mortallite nedeni pnömonilerdir. Ülkemizde HGP saptanan olgularda kaba mortalite oranı %30-87 arasında değişmektedir [17,18,25]. Bu oran pnömoniyeye bağlı mortaliteyi göstermemekle birlikte yapılan bir çalışmada pnömoni gelişmesinin yoğun bakım birimi hastalarında mortaliteyi 3 kat artırdığı gösterilmiştir [26]. Bakteriyemi gelişen olgularda, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* gibi sorun bakterilerle oluşan pnömonilerde, yaşlı hastalarda (>60 yaş), uygunsuz antibiyotik kullananlarda ve VİP'lerde doğrudan pnömoniyeye bağlı mortalite oranı daha da artmaktadır [1,2,27-29].

HGP tanısı koymak zordur. İnfeksiyöz ve noninfeksiyöz patolojiler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tanı zorluğu, gereksiz antibiyotik kullanımına ve bunun sonucunda da antibiyotiklere dirençli bakteri enfeksiyonu riski, toksisite ve tedavi maliyetinde artışa neden olmaktadır [16,25]. HGP' de hastanede kalış süresinin uzadığı ve hastane maliyetlerinin 4-5 kat arttığı bildirilmektedir. VİP gelişmesi mekanik ventilasyon süresini ortalama 10 gün, yoğun bakım biriminde kalış süresini ise 6.5 gün uzatmaktadır (18). Bu nedenle HGP düşünüldüğünde doğru tanıya ulaştıracak yöntemlerin yerinde ve zamanında kullanılması, sonuçlarının iyi değerlendirilmesi gereklidir.

Bu uzlaşma raporu; HGP'lerin önlenmesi, doğru tanı ve tedavi standartlarının belirlenmesi, olası kayıpların azaltılması amacıyla, ikinci ve üçüncü basamak hekimlerine yönelik olarak hazırlanmıştır.

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. HGP' lerde ise; genellikle hastaneye yatışın ilk 48 saatinde, hastanın normal üst solunum yolları florasının hastanedeki dirençli mikroorganizmalar ile yer değiştirmesi ve bu mikroorganizmaların aspirasyonu söz konusudur.

HGP oluşumunda mikroorganizmalar alt solunum yollarına başlıca üç yoldan ulaşmaktadır.

- 1.Orofarinkste kolonize mikroorganizmaların aspirasyonu,
- 2.İnhalasyon yolu,
- 3.Hematojen yol,

Orofarinksteki mikroorganizmaların aspire edilebilmesi için konağa ait bazı faktörler gerekmektedir. Hastanın bilinç düzeyindeki değişiklikler, solunum sistemine uygulanan invazif girişimler, mekanik ventilasyon, gastrointestinal sistemin invazif girişimleri ve cerrahi girişimler bunların başında gelmektedir. İntübe hastalarda, intübasyon tüpü balonunun kenarından oluşan mikroaspirasyonlar HGP gelişiminde önemlidir [27,29]. Bakıma muhtaç hastalarda ve yoğun bakım hastalarında hastanın kendisi veya sağlık personeli aracılığıyla rekto-pulmoner kontaminasyon, kolonizasyon ve sonuçta HGP olma olasılığı vardır.

Kontamine solunum cihazları, intübasyon tüpleri ve nebulizasyon cihazlarından kaynaklanan 5 µm'den küçük ve mikroorganizmalar içeren partiküllerin inhalasyon yolu ile alt solunum yollarına ulaşması sonucu da HGP gelişmektedir.

Hematojen yol nadir olup, flebit, endokardit gibi başka bir enfeksiyon odağından bakteriyemi ile etkenler alt solunum yollarına ulaşır HGP oluşturabilir. İmmünoşüpresyon, kanser ve geniş yanıklarda gastrointestinal sistemdeki bakterilerin translokasyonu, bakteriyemi sonucunda HGP gelişimine yol açabilir [29].

ETİYOLOJİ

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

HGP etyolojisinde yer alan mikroorganizmalar, altta yatan hastalık, risk faktörlerinin varlığı ve pnömoninin ortaya çıkış süresi ile değişebilmektedir. Hastaneye yatıştan itibaren ilk 4 gün içerisinde oluşan pnömoniler "erken", 5. gün ve sonrasında ortaya çıkanlar "geç" pnömoniler olarak tanımlanırlar [1,30-33]. Erken pnömonilerde temel etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*'tur. Geç pnömonilerde ise %55-85 oranıyla ilk sıralarda *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. gibi Gram-negatif etkenler yer alırken, Gram- pozitif koklar; özellikle de *S. aureus* olguların %20-30' unda etken olarak görülmektedir [20].

Bunların önemli bir kısmı metisiline dirençli kökenlerdir (Metisiline dirençli *S. aureus*; MRSA).

Influenza virus enfeksiyonu, koma, kafa travması, merkezi sinir sistemi cerrahisi, diabetes mellitus, renal yetersizlik gibi risk faktörlerinin varlığında *S. aureus* sıklığı artmaktadır [1,32].

Ülkemizde elde edilen sürveyans verilerine göre yoğun bakım enfeksiyonlarının yaklaşık %5-10' unda etken olduğu saptanan *S.aureus* suşlarının %60-95'ini metisiline dirençli suşlar oluşturmaktadır. Diğer gelişmekte olan ülkelerde de benzer sonuçlar söz konusudur [24,34,35]. Dünyada klinik izolatlardan elde edilen vankomisin-intermediate *S.aureus* (VISA) (MİK= 8-16mg/L) ve vankomisin dirençli *S.aureus* (VRSA; MİK=32-1024 mg/L) suşlarının hiçbirisi solunum örneklerinden izole edilmemiştir. Linezolid direnci de nadir olmakla birlikte söz konusu olabilir [1].

Acinetobacter türleri ülkemizde yoğun bakım enfeksiyonlarına, özellikle ventilatörle ilişkili pnömonilere sebep olan sorun bakterilerdendir [36]. Sulbaktam kombinasyonları ve karbapenemler tedavide kullanılması önerilen etkin antibiyotikler olmakla beraber son yıllarda bu ilaçlara da yüksek oranda direnç görülmektedir [37]. Karbapenemlere ve geniş spektrumlu sefalosporinlere penisilinlere direnç plazmid üzerinde veya transpozonlarla yayılan veya yapısal beta-laktamazlar sebebi ile olmaktadır [38,39]

HGP, SBİP ve özellikle VİP'lerde birden fazla etken söz konusu olabilir [1,9,17,18,32,40-48]. Anaerop etkenler ise özellikle orotrakeal olarak intübe edilen hastalarda ve ilk 5 günde gelişen VİP'lerde daha sık olarak saptanmıştır [40-42]. Su kaynaklarında *Legionella pneumophila* saptanan hastanelerde ayırıcı tanıda Legionella pnömonisi düşünülmemelidir.

Ülkemizde de benzer etken dağılımı izlenmektedir [4,9,14,17,18,20,25,46,49-52]. Her hastanenin hatta hastane içindeki değişik birimlerin etken dağılımı farklılık gösterebilir. Ayrıca direnç dağılımının da farklı olabileceği bilinmelidir. Bu mikroorganizmaların antimikrobiyallere direnç oranları ülkemizde genel olarak yüksektir [17,19,20,46,52]. *Candida* türleri ve *Aspergillus fumigatus* gibi mantarlarca oluşturulan HGP; organ transplantasyonu yapılmış, immünoşüprese veya nötropenik hastalarda daha sık, bu grup hastalar dışında da sık olmayarak görülebilir. Nötropenik hastalar dışında bronkoskopik veya non-bronkoskopik alt solunum yolu örneklerinde *Candida* spp. üremesi sıklıkla kolonizasyonu yansıtır [53,54].

Uygun ampirik tedavinin planlanabilmesi için çok önemli veriler olan lokal etken dağılımı ve duyarlılık oranlarının zaman içinde değişebileceği gözardı edilmemelidir.

RİSK FAKTÖRLERİ

HGP' de rol oynayan risk faktörlerini 3 ana grupta ele almak olasıdır.

- 1- HGP gelişimine yol açan risk faktörleri
- 2- HGP'de mortaliteyi artıran risk faktörleri
- 3- HGP' de çok ilaca dirençli mikroorganizmalarla etken olarak karşılaşılmada rol oynayan risk faktörleri

1- HGP GELİŞİMİNE YOL AÇAN RİSK FAKTÖRLERİ [1,2,16,55-57]

A- Hastaya Bağlı Risk Faktörleri

- a- Konak savunma mekanizmalarının zayıflaması:
Koma, malnütrisyon, uzun süre hastanede kalma, hipotansiyon, metabolik asidoz, sigara, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS), hipoalbuminemi, kistik fibroz, bronşektazi, diabetes mellitus, alkolizm, solunum yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği veya diyaliz uygulaması, nöromusküler hastalıklar, hava yolu reflekslerinin azalması, santral sinir sistemi patolojileri, APACHE II > 16, travma, kafa travması, sinüzit, erkek cinsiyet, sonbahar- kış mevsimi, aspirasyon, organ yetersizlik indeksi ≥ 3 .
- b- İleri yaş (>60 yaş)

B- Enfeksiyon Kontrolü İle İlişkili Faktörler

- a- Hastane enfeksiyonu kontrolüne yönelik genel kurallara uyulmaması
-Hastane personelinin elleri ile kontaminasyon
-Kontamine solunumsal tedavi araçlarının kullanımı
-İntübe hastanın transportu
- b- Uygunsuz antibiyotik kullanımı

C- Girişimlere Bağlı Faktörler

- a- Medikal tedaviye bağlı risk faktörleri
-Sedatifler, kortikosteroid, sitostatik ajanlar, antasidler, ve H_2 reseptör blokerleri, -Önceden antibiyotik kullanımı, total parenteral beslenme
- b- İnvazif girişimlere bağlı risk faktörleri:
-Torako- abdominal cerrahi (Uzamış ve komplike girişimler)
-İntübasyon, acil intübasyon, reintübasyon, trakeostomi, bronkoskopi, uzamış mekanik ventilasyon, intrakraniyal basınç monitorizasyonu, nazogastrik sonda ile enteral beslenme uygulanması ve bu uygulamaların "supine" pozisyonda yapılması, ventilatör devrelerinin 48 saatten önce değiştirilmesi, tüp torakostomi, subglottik sekresyonların aspire edilmemesi, endotrakeal balon basıncının gereğinden düşük olması, kardiyopulmoner resüsitasyon

D- Etkene Ait Faktörler

- Çok ilaca dirençli bakteri

2- HGP'DE MORTALİTEYİ ARTIRAN RİSK FAKTÖRLERİ [58-63]

- HGP'nin uygun olmayan antibiyotikle tedavisi
 - Önceden antibiyotik kullanımı
 - Pnömoni gelişmeden önce hastanede yattığı süre veya yoğun bakımda kalma,
 - Uzamış mekanik ventilasyon
 - Yüksek riskli patojenlerle enfeksiyon
 - *P. aeruginosa*
 - *Acinetobacter spp**
 - *Stenotrophomonas maltophilia*
 - *S. aureus* (metisiline dirençli) MRSA
 - Multilober ve/veya bilateral pulmoner infiltratlar
 - Altta yatan hastalığın ciddiliği, APACHE II, SAPS
 - Ağır sepsis/ septik şok, multiorgan disfonksiyon sendromu (MODS) (Tablo 1),
 - İleri yaş (>65)
 - Solunum yetersizliğinin ağırlaşması ($PaO_2/FiO_2 < 240$) [63]
- *- *Acinetobacter spp* 'in mortalite ile ilişkisi konusunda çelişkili yayınlar sözkonusudur. Mortaliteyle ilişkili olmadığını gösteren yayınlar yanında hala mortaliteyi artıran bir etken olduğunu vurgulayan yayınlar da sözkonusudur [64-66].

3- YÜKSEK RİSKLİ ÇOK İLACA DİRENÇLİ *BAKTERİLERLE HGP GELİŞİMİNE YOL AÇAN RİSK FAKTÖRLERİ [49, 67]

- (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *S. maltophilia*, MRSA)
- Son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı
 - Hastaneye yatışın 5. günü veya sonrasında pnömoni gelişmesi
 - Toplumda ya da hastanın tedavi edildiği birimde yüksek antibiyotik direnci olması
 - Bağışıklığı baskılayıcı tedavi ve/veya hastalık
 - SBİP kriterleri olması
- *İki ve daha fazla gruptan antibiyotiğe direnci ifade eder (Örn: penisilinler ve sefalosporinler).

Tablo 1: Sepsis, Ağır Sepsis ve Septik Şok Ölçütleri Sepsis

1. Vücut sıcaklığının $38^{\circ}C$ üzerine çıkması (hipertermi) veya $36^{\circ}C$ 'nin altında olması (hipotermi)
2. Kalp atım hızının dakikada 90'ın, üzerinde olması
3. Solunum sayısının dakikada 20'nin üzerinde olması veya $PaCO_2$ 'nin 32 mmHg'nin altında olması (Takipne).

Tablo 1. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS)

Değişkenler	PUAN 0	PUAN 1	PUAN 2
Vücut sıcaklığı $^{\circ}C$	$\geq 36.1, \leq 38.4$	$\geq 38.5, \leq 38.9$	$\geq 39, \leq 36$
Lökosit sayısı μ/L	$\geq 4000, \leq 11.000$	$< 4000, > 11.000$	
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	Lokale infiltrat
Mikrobiyoloji	Üreme yok ya da hafif üreme var	Orta ya da fazla üreme var*	

*Gram boyamada saptananla aynı mikroorganizma ürerse 1 puan daha eklenir

4. Periferik kanda beyaz küre sayısının milimetreküpde 12 000' in üzerinde(lokositoz) veya 4 000'in altında olması (lökopeni) veya genç şekillerin %10'dan fazla olması.

Yukardaki ölçütlerden en az iki tanesi ile birlikte enfeksiyon varlığında sepsis sözkonusudur. Enfeksiyon olmadan yukarıdaki ölçütlerden en az iki tanesi olduğunda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak adlandırılır.

Ağır Sepsis:

Sepsisli bir hastada aşağıdaki ölçütlerden en az bir tanesi bulunduğu, ağır sepsisten söz edilir.

1. Hipotansiyon (sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi veya varolan kan basıncının 40 mmHg'den fazla düşmesi)
2. Perfüzyon bozuklukları (Oligüri, konfüzyon gibi...)
3. Organ disfonksiyonları

Septik Şok:

Uygun ve yeterli sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon varlığı ve perfüzyon bozukluklarının (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklikler vb.) eşlik etmesi halidir. İnotrop veya vazopresör altında normotansif hastalar da bu gruba girerler.

Multi organ disfonksiyon sendromu (MODS):

Akut bir hastada homeostazın girişimsiz sürdürülemez düzeyde gelmesine neden olan organ fonksiyon bozukluklarının varlığı.

TANI

HGP'ye klinik yaklaşımda, yeni ortaya çıkan semptom ve bulguların pnömoniye bağlı olup olmadığının ortaya çıkarılması, pnömoni olanlarda etken patojenin tanımlanması ve hastalığın şiddetinin saptanması amaçlanır [1]. HGP tanısında tek başına klinik değerlendirme yeterli olmayabilir. Bu nedenle laboratuvar yöntemlerine başvurulması gerekmektedir. HGP, VIP VE SBIP' ye klinik yaklaşımda aşağıdaki kriterler önerilmektedir [1].

Akciğer grafisinde yeni ya da ilerleyici infiltrasyon saptanan hastada aşağıdakilerden iki veya daha fazlası varsa HGP düşünülmelidir.

- >38°C ateş
- Lökositoz ya da Lökopeni
- Pürülan sekresyon
- Oksijenizasyonda azalma

HGP de sürveyans çalışmaları yapılırken; CDC kriterleri kullanılabilir [2].

HGP düşünülen olgularda dikkatli bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. İlk olarak her hastaya akciğer filmi çekilmelidir.

Plevral sıvı şüphesi olanlarda toraks ultrasonografisi, nodüler lezyon, bronşektazi, kistik fibroz gibi akciğer hastalığı varlığında ya da tedaviye yanıtız, tanı konamayan olgularda ve yoğun bakım olgularında toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) olanaklar dahilinde önerilir. Ayrıca mekanik ventilasyon uygulanan hastalardaki pnömoni tanı ve ayırıcı tanısında; noninfeksiyöz nedenlerin ayır-

edilmesi, ARDS ve komplikasyonların değerlendirilmesinde BT yararlı olabilir.

HGP'nin bir formu olan VIP'in, tanısı oldukça zordur ve uygun tanı stratejisi için tam bir görüş birliği yoktur. Yukarıda HGP tanısı için kullanılan dört ölçüt birlikte bulunduğu zaman özgüllük yüksektir; fakat duyarlılık klinik olarak kabul edilemeyecek sınırların (%50'nin) altına düşebilir. Ayrıca VIP hastalarının 1/3'ünde enfeksiyon dışı etyolojiler söz konusudur (Bkz.ayırıcı tanı). Bu nedenlerle ek tanı yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır [68].

Otopsi çalışmalarında; klinik ve radyolojik ölçütler ile VIP tanısı konulan hastaların %29-62'sinde yanlış tanı konulduğu saptanmıştır [69,70].

Özellikle VIP düşünülen hastalarda klinik pulmoner enfeksiyon skorunun (CPIS) kullanımı da tanı için katkıda bulunabilir (Tablo 2). Bu grup hastada CPIS'in 6'nın üzerinde bulunması pnömoni olasılığını güçlendirir. Ancak CPIS 'in asıl kullanım alanı tedavinin değerlendirilmesi ve yönlendirilmesi aşamasındadır. [63,71]

HGP' de arter kan gazı analizi veya nabız oksimetresi (pulse oksimetre) ile arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂) takibi klinik pnömoni tanısında ve izleminde katkı sağlayabilir [1,68]. Etiyolojik tanı amacı ile ilk aşamada balgam, plevra sıvısı, derin trakeal aspirasyon örnekleri (Ek-3) ve 30-60 dk arayla, iki ayrı odaktan, iki kez kan kültürü alınmalıdır. Pnömoniye eşlik eden bakteremi gösterilir ise komplikasyon olasılığının yüksek olduğu düşünülmelidir. Kan kültürü pozitif ise ayırıcı tanıda başka enfeksiyon odağı elimine edilmelidir. Balgamın direkt bakışı ve kültür incelemeleri *Mycobacterium tuberculosis* ve *Legionella* spp. gibi sınırlı mikroorganizmalar için güvenilir sonuç verebilir. Ancak diğer mikroorganizmalar için tanı değeri sınırlıdır. Plevra sıvısı varlığında rutin biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkikler yapılmalıdır.

Solunum yolu örneklerinin niteliği son derece önemlidir. Direkt bakıda skuamöz epitel hücre oranının yüksek olması örneklerin üst hava yolu sekresyonlarıyla kontamine olduğunu düşündürür. Bu örnekler dikkatli değerlendirilmelidir. Balgam veya trakeal aspiratın Gram boyalı preparatında; polimorf nüveli lökosit, makrofaj ve bakterilerin varlığı, kültürde üretilen mikroorganizmanın etken olarak kabul edilmesini kuvvetle destekler. Son 72 saatte antibiyotik değişikliği yapılmayan entübe hastalarda ise; trakeal aspiratta bakteri ve inflamatuvar hücre görülmesi güçlü negatif prediktif değere sahiptir. Ancak, nötroopenik olgularda ve *Legionella* enfeksiyonlarında nötrofil sayısı az olabilir [1,72].

Trakeal aspirasyon örneklerinin Gram boyaması ve basit kültürleri ile elde edilen sonuçların güvenilirliği kolonizasyon nedeni ile düşüktür. Kantitatif kültür yapılabilirse eşik değeri 10⁵-10⁶ cfu/mL üzerindeki üremeler anlamlı kabul edilmeli ve bu eşik değerlerin üzerindeki üremeler enfeksiyon lehine yorumlanmalıdır [15,73,74]. Kalitatif kültürlerin negatif prediktif değeri yüksek olduğu için, antibiyotik tedavisi almayan bir hastada üreme olmaması stafilokok enfeksiyonlarını ekarte edebilir [69]. Legionella şüphesi olan olgularda serolojik tanı ve idrarda antijen aranması yöntemleri kullanılmalıdır.

Tablo 2. Hastanede Gelişen Pnömonide Gruplara Göre Etkenler¹

A-Yüksek riskli çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu olasılığı

B-Mortaliteyi artıran diğer risk faktörleri

C- SBİP kriterleri

Grup 1 (Erken başlangıçlı ≤ 4. gün)	Grup 2 (Geç başlangıçlı ≥ 5 gün)	Grup 3 (erken ya da geç)
A, B, C yok	A, B, C yok	(A, B, C bir veya birkaçı var)
Temel Etkenler:		
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>P.aeruginosa,</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>M.catarrhalis</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>S.aureus</i> (metisiline dirençli) ²
<i>S. aureus</i> (metisiline duyarlı)	<i>E. coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>
	Diğer Gram negatif çomaklar	<i>S. maltophilia</i>
	+	+
	<i>S. aureus</i> (Metisiline duyarlı)	Gr Grup 2 etkenleri
	Temel etkenler	

¹Enfeksiyonun geliştiği birimin mikrobiyolojik florası ve etken dağılımı farklı olabilir.²Influenza virus enfeksiyonu, koma, kafa travması, merkezi sinir sistemi cerrahisi, diabetes mellitus, renal yetersizlik gibi patolojiler *S. aureus* enfeksiyonu için risk faktörleridir. Bu risk faktörlerini içeren hastalarda önceden antibiyotik kullanımı öyküsü de varsa MRSA akla gelmelidir.

HGP mikrobiyolojik tanısı için ikinci aşamada yer alan; nonbronkoskopik ya da bronkoskopik teleskopik kateter ile korunmuş bronkoalveoler lavaj (BAL), standart BAL, korunmuş fırça yöntemi (PSB), (EK-1), transtrakeal aspirasyon (TTİAB), transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB) ve akciğer biyopsisi (VATS ya da torakotomi ile) gibi invazif tanı yöntemlerinin algoritmdaki yeri ve uygulama zamanı tartışmalıdır. Hastanın entübe olup olmamasına göre yöntem seçilir ve ilgili birimlerin en iyi uygulayabildikleri, alınan materyali değerlendirebildikleri yöntemler öncelikle tercih edilmelidir.

Erken başlangıçlı, ağır olmayan HGP'lerde morbiditeyi artırması nedeni ile invazif tanı girişimlerinin kullanılmasından kaçınılmalıdır. Buna karşın geç başlangıçlı ağır ve VİP' de risk/yarar oranı gözönüne alınarak kullanılabilirler. Klinik bulgular ve birinci aşama tanı yöntemlerine dayanarak başlanan ampirik tedavi ile başarılı olunamayan olgularda olanaklar ölçüsünde invazif tanı yöntemlerine başvurulmalıdır. Elde edilen materyaller 1/2 saat içerisinde laboratuvara ulaşmalı, ve en kısa zamanda Gram boyaması, kültür ve/veya kantitatif kültürleri yapılmalıdır (EK-2). PSB ve BAL'ın kantitatif kültürlerinde sırasıyla 10³ ve 10⁴ cfu/mL üzerindeki değerler anlamlı kabul edilmelidir. Bu değerlere göre yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %91-%78 ve %82- %84 olarak rapor edilmektedir. Maliyet / yarar oranı dikkate alındığında standart BAL öncelikle tercih edilmelidir [75-80].

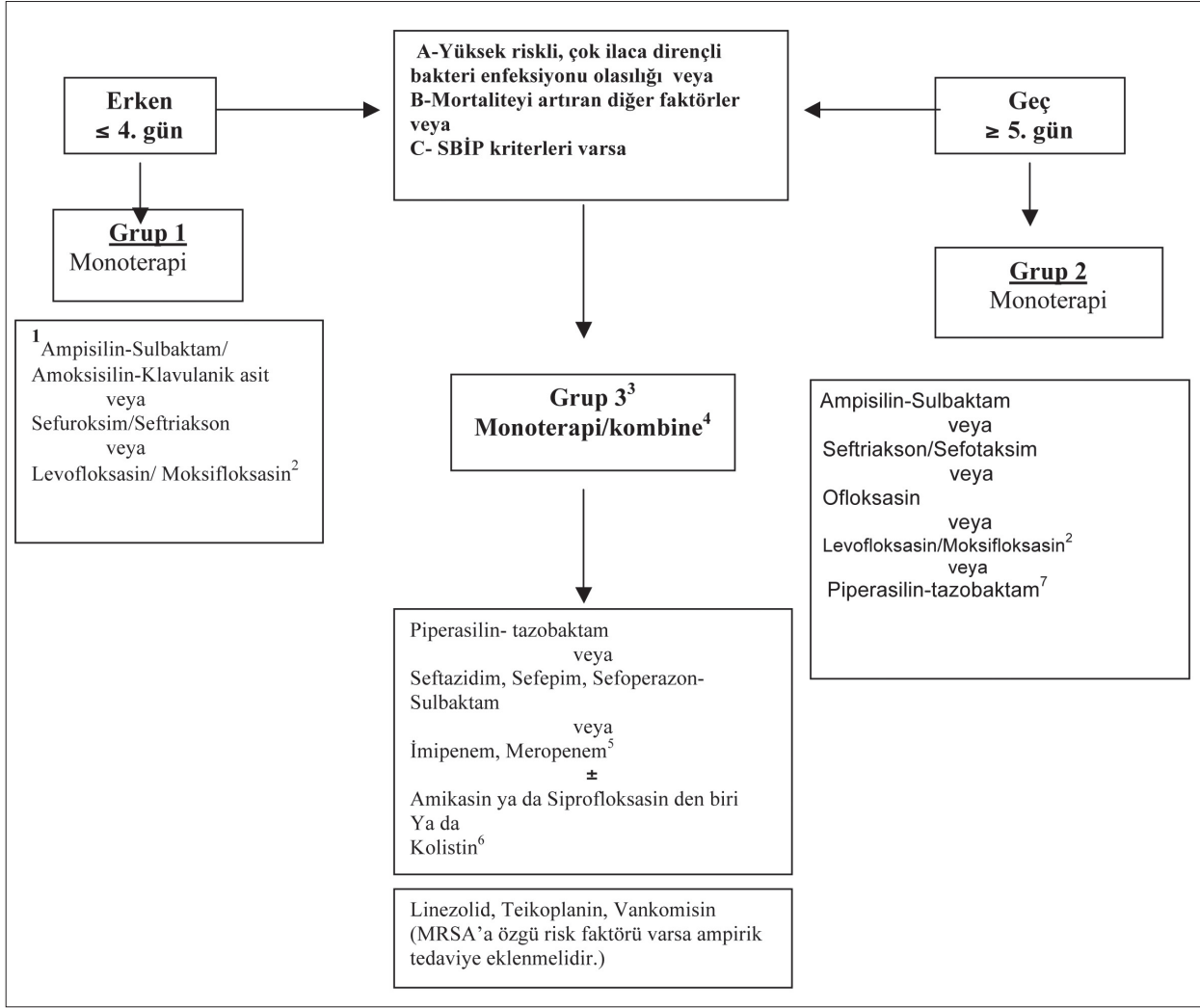
Antibiyotik tedavisi altındaki bir hastada PSB için kullanılan eşik değerler yanıltıcı olabilir ve gerçek bir HGP olgusu atlanabilir [81]. Sitospin-akridin oranj boyama yöntemi kullanılarak (EK-3) solunum yolu sekresyonlarında hücre içi bakteri değerlendirilebilir. BAL'da hücre içi bakteri görülmesi değerli ve özgüllüğü artıran (%87-100)

bir bulgu olmasına rağmen duyarlılığı oldukça değişkendir (%37-100) [69]. İnvazif tanı yöntemleri arasında yer alan TTİAB ve akciğer biyopsisi dışında kalan yöntemlerde az da olsa kontaminasyon riski vardır. TTİAB duyarlılığı mekanik ventilasyon uygulanmayan hastalarda %60, mekanik ventilasyondaki hastalarda ise %40 olarak bildirilmektedir [82,83]. Ancak invazif mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pnömotoraks riski nedeniyle TTİAB' den kaçınılmalıdır.

İnvazif tanı yöntemleri ile elde edilecek materyallerin değerlendirilmesi konusunda yetersizlikler sözkonusu ise bu yöntemler üzerinde ısrarcı olunmamalıdır.

SINIFLAMA ve TEDAVİ

HGP altta yatan sebepleri, etyoloji ve gelişen komplikasyonları nedeniyle homojen bir hastalık değildir. Erken ve uygun olarak başlanan ampirik tedavi, hastaların prognozunda en önemli faktördür. HGP'nin erken veya geç dönemde olması, altta yatan risk faktörleri ve pnömoninin ağırlığı ampirik tedaviyi biçimlendirir. Ampirik tedavinin düzenlenmesinde her birim, kendi mikrobiyolojik verilerini temel almalıdır. Türk Toraks Derneği'nin 2002 de yayınlanan rehberindeki sınıflama bu raporda da korunmuştur. Hastaneye yatıştan sonra Dört güne kadar gelişen ve yüksek riskli çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu olasılığı mortaliteyi artıran risk faktörleri, ya da SBİP olasılığı sözkonusu değilse GRUP 1, Grup 1 le aynı özelliklere sahip ancak beşinci gün ve sonrasında ortaya çıkanlar GRUP 2, Erken ya da geç ortaya çıkan, Yüksek riskli çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu olasılığı, mortaliteyi artıran risk faktörleri ya da SBİP kriterlerinden biri bulunarlarsa GRUP 3 olarak isimlendirilmişlerdir. Gruplara göre sık görülen etkenler Tablo 3 de gösterilmiştir.



Şekil 1. HGP'de ampirik tedavi yaklaşımı

¹Farmokinetik özellikleri nedeni ile parenteral tedavide ampisilin- sulbaktam, ardışık tedavi protokolünde oral tedavide klavulanik asit- amoksisilin tercih edilmelidir.
²Yeni kinolonlar yüksek tedavi maliyeti ve daha geniş spektrumları ve MDR tüberkülozda potansiyel etkinlikleri nedeniyle ilk seçenek ajanlar olarak değil, diğer ajanlara alternatif olarak düşünülmelidir

³Birimde / hastanede önerilen ajanlara direnç söz konusu ise duyarlılık oranları dikkate alınarak tercih edilmelidir

⁴Yerel duyarlılık ve direnç özelliklerine, çok ilaca dirençli bakteri olasılığına göre kombinasyon tedavisi uygun olabilir. Mikrobiyolojik tanı, duyarlılık ve klinik iyileşme (CPIS < 7) özelliğine göre monoterapiye geçilmelidir (1)

⁵Karbapenem kullanılacaksa Kinolonla kombinasyonlarından kaçınılmalıdır

⁶Karbapenemlere ve sulbaktam kombinasyonlarına dirençli Acinetobacter izolatlarıyla oluşan enfeksiyonların tedavisinde kolistin bileşikleri (colistin methanesulphonate) kullanılabilir Kolistin tedavisi invitro direnç bakılarak ve hasta klinik olarak tedaviye yanıt ve yan etkiler açısından yakın gözlem altında tutularak yapılmalıdır Acinetobacter türlerinde kolistine "heteroresistance" olması sebebi ile tedavi esnasında direnç gelişimi önemsenmelidir (84) Kolistin ile ilgili bilgi ve kullanım şekli için EK-4' e bakınız

⁷Bu grupta önerilen diğer ajanlara direnç olduğu durumlarda tercih edilmelidir

HGP TEDAVİSİNDE 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 [85,86].

HGP hasta gruplarının çeşitliliği, etkenlerin ve antibiyotik duyarlılıklarının hastaneler/birimler arasındaki farklılığı nedeni ile standard tedavi yaklaşımı mümkün olmamakta, her grup hasta için etken patojen spektrumu dikkate alınarak hazırlanan alternatif tedavi yaklaşımları önerilmektedir. Bu tedavi yaklaşımlarının pratikte bazı temel prensipler korunarak modifiye edilmesi gerekir.

- Enfeksiyonun geliştiği servisin ya da en azından hastanenin mikrobiyolojik flora ve antibiyotik direnç paternlerinin değerlendirilmesi gereklidir.

- Öneriler yalnızca ampirik antibiyotik uygulanması için geçerli olup, etken izole edildikten sonra antibiyotik duyarlılığına göre spektrum daraltılmalıdır.
- Ampirik tedavide seçilecek antibiyotiğin farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri gözönüne alınmalıdır. Örneğin solunum sekresyonlarına penetrasyonu düşük olan aminoglikozidlerin pnömoni gelişimine bağlı düşük pH'da inaktive olabileceği göz önüne alınarak HGP' de asla monoterapi ajanı olarak kullanılmamalıdır. Ancak Grup 3'teki indikasyon durumunda kombine tedavide yer almalıdır. CPIS skoru 5. günde 7 nin altında olan hastalarda antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre kombine tedavide yer alan aminoglikozid ya da kinolon sonlandırılabilir [87].
- Ampirik tedavide antibiyotiklerin farmakodinamik özellikleri gözönüne alınmalıdır. Örn.: Aminoglikozidler

Tablo 3. HGP'de Ayırıcı Tanı

Tedavi yöntemleri ile ilişkili olanlar	Altta yatan hastalığın akciğer tutuluşu
Kardiyak akciğer ödemi	Kollajen vasküler hastalıklar
İlaca bağlı pnömonit	Lenfoma /Lösemi
Oksijen toksisitesi	Metastazlar
Radyasyon pnömonitleri	
Alveoler hemoraji	
Yeni Malign Oluşumlar	Diğer nedenler
Kaposi sarkomu	ARDS
Tedavi sonrası lenfoma	Gastrik asid aspirasyonu
Bronko-alveoler karsinom	Pulmoner emboli
	Nonspesifik interstisyel pnömoni
	Atelektazi
	Akciğer kontüzyonu
	VİTB
	HGTB

konsantrasyona bağlı bakterisid etkileri ve postantibiyotik etkileri nedeni ile günde tek doz şeklinde uygulanmalıdır. İleri yaş ve renal fonksiyonları bozuk hastalarda aminoglikozidler dikkatli kullanılmalıdır.

- HGP'li tüm olgularda tedaviye parenteral yoldan başlanmalıdır. Klinik yanıt elde edilmiş olgularda ardışık tedavi ilkelerine uygun olarak oral tedaviye geçilebilir.
- *P. aeruginosa*, ile oluşan pnömonilerde lokal direnç paternleri göz önüne alınarak kombine tedavi düşünülebilir.
- Aynı pnömoni atağı için iki beta-laktam antibiyotik kombine edilmesinden süperenfeksiyon ya da komplikasyonlar nedeniyle mecbur kalınmadıkça kaçınılmalıdır. Sinerjistik olmayacağı gibi antagonist etkili olabilir; beta-laktamaz indüksiyonu nedeni ile her iki ajan inaktive olarak tedavi başarısız olabilir. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında ortak direnç mekanizmalarını indüklemesi nedeni ile karbapenem kinolon kombinasyonlarından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.
- Glikopeptidler ampirik tedavide yer almamalıdır. Ancak noninvazif ya da invazif yöntemle alınan alt solunum yolu örneğinin Gram boyalı incelemesinde stafilkok morfolojisi destekleniyorsa Grup 3' te ampirik tedaviye glikopeptid eklenmelidir. Ancak, sonradan etkenin stafilkok olmadığı gösterilirse, ampirik olarak başlanan glikopeptid kesilmelidir. MRSA'nın etken olduğu HGP tedavisinde linezolid, teikoplanin ve vankomisin karşılaştırmalı etkinliğini değerlendiren daha yüksek kanıt düzeyinde çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [88]. MRSA tedavisine ilişkin literatür gözden geçirildiğinde aşağıda özetlenen noktalar dikkat çekmektedir [1].

Vankomisin MRSA enfeksiyonlarının standart tedavisi olarak kabul görmüşse de, gerek endüstri sponsorluğun-

da gerçekleştirilen çalışmalarda, gerekse farklı merkezlerden hastanede gelişen pnömoni olgularında standart vankomisin dozları ile (12 saat ara ile 1gr) %40'ın üzerinde tedavi başarısızlığı bildirilmektedir. Rifampisin, aminoglikozit ile kombinasyon sıkça başvurulan bir uygulama olmakla birlikte bu uygulamanın etkinliğini gösterir araştırma söz konusu değildir. Retrospektif farmakokinetik modelleme çalışması sonunda başarısızlıktan uygun olmayan doz uygulamaları sorumlu tutularak, $\geq 15\text{mg/L}$ idame konsantrasyon sağlanarak izlem uygulanmışsa da bu uygulamanın etkinliğini de gösteren çalışma söz konusu değildir. Ayrıca ülkemizde pek çok merkezde doz izleminin yapılamaması, terapötik aralığı dar bir ajan olan vankomisin bu endikasyondaki kullanımında önemli bir kısıtlılık oluşturabilmektedir. Özellikle renal yetmezliğin veya dalgalanma gösteren renal fonksiyonların söz konusu olduğu durumda çoğu zaman serum düzeyi izlemi söz konusu olmaksızın düşük dozda vankomisin uygulanması söz konusudur. VIP olgularında vankomisin tedavisi başarısızlığı için renal yetmezliğin bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan nefrotoksik ajanlarla birlikte kullanımı ile artan nefrotoksite riski de tedavide sorun oluşturabilmektedir. Devamlı infüzyonun da standart uygulamaya üstünlüğü gösterilememiştir.

Ülkemizde kullanımda olan diğer glikopeptit olan teikoplanin ile bu endikasyonda yapılmış araştırma olmakla birlikte, farmakokinetik ve farmakodinamik araştırmalar akciğer enfeksiyonlarında 12mg/kg/gün dozda uygulanmasının gerekliliğini göstermektedir [89]. Ülkemizde yakın zamanda kullanıma sunulan linezolid, vankomisin ile karşılaştırmalı çok merkezli eşdeğerlik çalışmalarında, hastanede gelişen pnömonide vankomisin kadar etkili bulunmuştur. İki çalışma sonuçlarının metaanalizinde MRSA'ya bağlı VIP olgularında linezolid kullanımı ile klinik şifanın daha yüksek ve mortalitenin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçların, linezolidin akciğer epitel yüzey sıvısında yüksek düzeylere ulaşması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Diğer

yandan linezolid'in HGP olgularında teikoplanin ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada linezolid ile olguların %59'unda tedavinin 48. saatinde bakteriyel eradikasyon sağlanırken, teikoplanin ile bu oran %20'nin altında saptanmıştır [90]. Bu nokta enfeksiyon kontrolü açısından önemli olup, ülkemizde gerçekleştirilen retrospektif kontrolsüz bir araştırmada da 17 olgunun tümünde 48. saatte bakteriyel eradikasyon sağlandığı gösterilmiştir [91].

- Tedavi süresi P. aeruginosa, Acinetobacter, S. maltophilia dışındaki olgularda CPIS 7 nin altındaysa 7 güne kadar kısaltılabilir. Ancak tedavi süresi pnömoninin ağırlığı, klinik yanıtın alınması için geçen süre ve etken olan mikroorganizmaya göre ayarlanmalıdır [63,87,92].

TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İZLENMESİ

HGP' de tedaviye yanıt; tanının doğruluğuna, hastaya ait (yaş, eşlik eden hastalık), bakteriyel (direnç paterni ve virülans) faktörlere göre değişim gösterebilir.

Ateşsizlik yanıtı ve genel durumun düzelmesi yanında , lökositozun düzelmesi, kan gazı değerlerinin normale yaklaşması tedavi yanıtının ilk bulgularıdır. CPIS'in 6 nın altına düşmesi, PaO₂/FiO₂ nin düzelmesi tedaviye yanıt ve prognozun iyi olduğunu gösteren bir kriter olarak kullanılabilir [1,63,87] Başlangıç CRP sinin 4. günde %40 dan daha fazla azalması iyi prognostik kriter olarak değerlendirilmektedir. Prokalsitonin de prognozu değerlendirmede anlamlı olabilir ancak CRP ye göre pahalı olması ve her merkezde uygulanamaması kullanımını kısıtlamaktadır [92].

Klinik seyir; iyileşme, kısmi iyileşme, başarısızlık, relaps ve ölüm ile sonlanabilir. Ampirik antibiyotik tedavisi belirgin klinik kötüleşme veya tedaviye dirençli bakteri saptanması nedenleri dışında ilk 48-72 saatte değiştirilmemelidir.

Ağır pnömonilerde klinik seyrin değerlendirilmesinde akciğer radyografilerinin değeri düşüktür. Tedavinin erken döneminde genellikle radyolojik progresyon görülebilir. Özellikle ileri yaş ve eşlik eden hastalık varlığında; radyolojik düzelme klinik düzelmeden daha yavaştır. Ancak klinik düzelme olmaksızın akciğer grafisinde multilobuler tutulum şeklinde progresyon, 48 saat içerisinde infiltrasyonun sayı ve boyutunda artma , kaviteleşme, plevral efüzyon gelişmesi kötüye gidiş ve tedaviye yanıt-sızlık olarak değerlendirilmelidir. Ayırıcı tanıda düşünülen (Tablo 3) patolojiler ön planda ise algoritmadaki invazif tanı yöntemleri öncelikli olarak uygulanabilir [1,68,93]. Buna karşılık başlangıçtaki ampirik tedavinin uygunluğu ve erken başlanmasının mortaliteyi azaltan en önemli iki faktör olduğu, bronkoskopik yöntemlerin mortaliteyi azaltmadığı unutulmamalıdır [63,75-77,80,93].

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda tedavi yöntemleri ya da altta yatan hastalığın akciğer tutulumu ile ilişkili veya yeni malign oluşumlar da dahil çok sayıda patoloji yer alır [1,16].

KORUNMA

Hastane İnfeksiyonları Derneği tarafından Türk Toraks Derneği katılımıyla oluşturulan "Sağlık hizmetiyle ilişkili pnömoninin önlenmesi kılavuzu" (Bakınız Ek-5)

YAZARLAR TARAFINDAN YAPILMASI ÖNERİLEN ÇALIŞMA KONULARI

- * Ventilatör ile ilişkili trakeobronşit (VİTB) tanı kriterleri, etyolojisi ve tedavisi ile ilgili prospektif çalışma
- * VİTB tanısı düşünülen olgularda HRCT ile VIP- VİTB ayırıcı tanısı ve tedavi planlanmasına etkisi
- * CPIS kriterlerinin HGP tanı ve tedavi yönlendirilmesindeki yararı (güvenilirliği) retrospektif, prospektif
- * HGP' de etiyolojik etken saptanmasına yönelik çalışmalar
- * Çok merkezli bir çalışmayla uzlaşma raporunun etkinliğini saptayacak çalışma

Bu rapor 2002 yılında, Turhan ECE (Başkan), Dilek ARMAN (Sekreter), Halis AKALIN, Füsün ALATAŞ, Kadir BİBEROĞLU, Nahit ÇAKAR, Nedim ÇAKIR, Semra ÇALANGU, Haluk C. ÇALIŞIR, Hülya ELLİDOKUZ, Zeynep GÜLAY, Ali GÜNERLİ, Selma KARABEY, Oğuz KILINÇ, Volkan KORTEN, Emine OSMA, Metin ÖZKAN, Halit ÖZSÜT, Eyüp Sabri UÇAN, Sercan ULUSOY, Gaye USLUER, Haluk VAHABOĞLU' dan oluşan çalışma grubunun hazırladığı raporun güncellenmesiyle hazırlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society: Hospital-acquired, Ventilator-associated and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med Vol 171. pp 388-416, 2005.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia.MMWR 1997;46 (No:22-1).
3. Rello J, Ausina V, Castella J, Net a; Prats G. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. Chest 1992;102:525-9.
4. Mamikoğlu L, Günseren F, Özçelik FT, ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde hastane enfeksiyonları: 1994-1995. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1998;2:42-5.
5. Dağ Z, Coşkun D, Göktaş P. Genel cerrahi kliniklerinde postoperatif enfeksiyon surveyansı. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1998;2:103-11.
6. Tun K, Temiz C, Attar A, ark. Nöroşirürji yoğun bakımında nozokomiyal enfeksiyonlar. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1999;3:51-4.
7. Çetin ÇB, Yalçın AN, Turgut H, ark. Pamukkale Üniversitesi Hastanesinde hastane enfeksiyonları. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1999;3:161-4.
8. Wilke A, Baskan S, Palabıykoğlu İ, Köse T. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesinde 1992-1998 yıllarında gözlenen hastane enfeksiyonları. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2001;5:31-7.
9. Taşyaran M, Ertek M, Çelebi S, ark. Atatürk Üniversitesi Hastaneleri'nde hastane enfeksiyonları: 1999 yılı sonuçları. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2001;5:38-42.
10. Özkurt Z, Erol S, Parlak M, Yılmaz Ş. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde hastane enfeksiyonları: 1998 yılı sonuçları. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2000;4:156-9.
11. Yalçın AN, Bakır M, Hayran M, ark. İki farklı üniversite hastanesinde hastane enfeksiyonlarının ekonomik yönden karşılaştırılması. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1998;2:46-9.
12. Balaban E, Aksaray S, Erdoğan H, ark. Yoğun bakım ünitelerinde saptanan bakteriyel nozokomiyal pnömoni etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. İnfeksiyon Dergisi 2001;15:467-72.
13. Intensive care antimicrobial resistance epidemiology (ICARE) surveillance report, data summary from January

- 1996 through December 1997: a report from the National Nosocomial Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1999;27:279-84.
14. Akalin H, Özakin C, Kahveci F, ark. Hastanede gelişen pnömoniler. *Flora* 1999;4:253-7.
 15. 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
 16. Akkuş N, Biberöglü K, Tarhan O. Yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon risk faktörleri:Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi deneyimi. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 1997;1:101-5.
 17. Şimşek S, Yurtseven N, Gerçekoğlu H, et al. Ventilator associated pneumonias in a cardiothoracic surgery centre postoperative intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001;47:321-4.
 18. Aybar M, Topeli A. Dahili yoğun bakım ünitesinde ventilatörle ilişkili pnömoni epidemiyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001;1:41-6.
 19. Ertuğrul B, Yıldırım A, Ay P, ark. Acil cerrahi yoğun bakım biriminde ventilatör ile ilişkili pnömoni etkenleri ve risk faktörleri. X. Türk Klinik mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim 2001, Adana. Kongre kitapçığı, s:334 (P21/20).
 20. Esen S, Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004;36:144-8
 21. Ertugrul BM, Yildirim A, Ay P, Oncu S et al Ventilator-associated pneumonia in surgical emergency intensive care unit. *Saudi Med J* 2006;27:52-7
 22. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Moreno CA, Mehta Y, Higuera F, Cuellar LE, Arikan OA, Abouqal R, Leblebicioglu H; 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
 23. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:867-903.
 24. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan OA, Ozgültekin A et al. Turkish Branch of INICC. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect*. 2007;65:251-7.
 25. Sevinç C, Şahbaz S, Uysal U, Kılınc O, et al. Microbiologic spectrum and prognostic factors of hospital-acquired pneumonia cases Tuberk Toraks. 2007;55:153-9.
 26. Çevik MA, Yılmaz GR, Erdinç FŞ, ark. Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde mortalite ile ilişkili faktörler ve nozokomiyal enfeksiyonla mortalitenin ilişkisi..*Yoğun Bakım Dergisi* 2001;1:47-55.
 27. Chastre J, Fagon JY, Trouillet JL. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis* 1995; 21(Suppl 3): 226-37.
 28. Sanders WE Jr, Sanders CC. Cycling of antibiotic an approach to circumvent resistance in specialize units of the hospital. *Clin Microbiol Infect* 1996;1:223-5.
 29. Kallet RH, Quinn TE. The gastrointestinal tract and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005;50:910-921
 30. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ. Evaluation of clinical judgement in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993;103:547-53.
 31. Arman D, Akduman D, Yetkin A, Akçabay M. Antibiotic resistance and its effect on cost of nosocomial infection in ICU. 4th International Conference of the Hospital Infection Society, 13-17 September 1998, Edinburgh UK. *The Journal of Hospital Infection* 40 (Suppl A),1998 (Abstract No1.6.3).
 32. Lynch JP III:Hospital-acquired pneumonia, risk factors, microbiology, and treatment.*Chest* 2001;119:373S-384S
 33. 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.
 34. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Alvarez-Moreno C, et al. Device-Associated Nosocomial Infections in 55 Intensive Care Units of 8 Developing Countries. *Ann Intern Med*. 2006;145:582-91.
 35. Erdem H, Oncul O. A review of the current place of glycopeptides in Turkish Medical practice. *Curr Ther Res Clin Exp* 2007;68:49-66
 36. Erbay H, Yalcin AN, Serin S, Turgut H et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive care medicine*. 2003;29:1482-8.
 37. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2007;59:453-7.
 38. Vahaboglu H, Budak F, Kasap M, Gacar G et al. High prevalence of OXA-51-type class D beta-lactamases among ceftazidime-resistant clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: co-existence with OXA-58 in multiple centres. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:537-42.
 39. Kolayli F, Gacar G, Karadenizli A, Sanic A, Vahaboglu H. PER-1 is still widespread in Turkish hospitals among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *FEMS Microbiol Lett*. 2005;249:241-5.
 40. Biberöglü K, Tarhan O.Nozokomiyal pnömoni (Hastane kökenli pnömoni). *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 1998;2:63-70
 41. Castello J, Puzo C, Austina V. Diagnosis of pneumonia with a method of protected bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 1991;4:407-8.
 42. Mc Ritchie DI, Matthews JG, Fink MP. Pneumonia in patients with multiple trauma. *Clin Chest Med* 1995;16:135-46.
 43. Dever LJ, Johanson WG. Pneumonia complicating adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1995;16:147-53.
 44. Torres A, Azhar R, Gatel JM. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilating patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523-8.
 45. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic resistant microorganisms. *Chest* 1999;115 (3 suppl):34-41.
 46. Adem E, Özkan M, Dizer U, ark. Ventilatöre bağlı pnömoniler den izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç paternleri. *Flora* 2000;5:189-94.
 47. Chastre J, Trouillet JL, Fagon JY. Nosocomial Pneumonia. In: Cunha BA(ed). *Infectious Diseases in Critical Care Medicine*. Marcel Dekker, Inc. New York. 1998:247-84.
 48. Dore P, Robert R, Grollier G, et al. Incidence of anaeropes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1292-8.
 49. Akça O, Koltka K, Uzel S, ark. Risk factors for early-onset, ventilator associated pneumonia in critical care patients. *Anesthesiology* 2000;93:638-45.
 50. Yetkin A, Öztürk E, Aldemir Ö, ark. Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalarda saptanan nozokomiyal pnömoni ataklarının değerlendirilmesi. 9.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim 1999, Antalya. Özet Kitabı, s:264 (Özet No: P317).

51. Berk H, Çağatay A, Özcan P, ark. Yoğun Bakım Biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkenleri ve duyarlılıkları. X. Türk Klinik mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim 2001, Adana. Kongre kitapçığı, s:335 (P21/21).
52. Saltoğlu N, Öztürk C, Taşova Y, ark. Yoğun bakım ünitele-
rinde enfeksiyon nedeniyle izlenen hastalarda etkenler, risk faktörleri, antibiyotik direnci ve prognozun değerlendirilmesi. *Flora* 2000;5:229-37.
53. Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J. The role of *Candida* spp. isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998;114:146-9.
54. El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, et al. Significance of the isolation *Candida* spp. from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:583-90.
55. Cook DJ, Kollef MH. Risk factors for ICU-acquired pneumonia. *JAMA* 1998;279:1605-6.
56. İbrahim HE, Linda T MRT, Cherie H BS, Fraser VJ, et al. The occurrence of ventilator associated pneumonia in a community hospital. *Chest* 2001;120:555-61.
57. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318-24.
58. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1993;104:1230-5.
59. Niederman MS. Bronchoscopy in nonresolving nosocomial pneumonia. *Chest* 2000;117 (4 suppl):212-18.
60. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP et al. The attributable morbidity and mortality off ventilator associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Crit Care Med* 1999;159:1249-56
61. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
62. Nosocomial or hospital-acquired pneumonia. In: Fein A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H (eds). *Diagnosis and Management of pneumonia and respiratory infections*. Professional Communications Inc. A Medical Publishing Company 1999:119-32.
63. Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006;130:597-604.
64. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:97-103.
65. Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, Finkelstein R. Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:293-8.
66. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:97-103
67. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, et al. Ventilator associated pneumonia caused by potentially drug resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:531-9 .
68. Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1995;16:61-93.
69. Grossmann RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator associated pneumonia. *Chest* 2000;117 (suppl):177-81.
70. Nseir S, Marquette CH. Diagnosis of hospital-acquired pneumonia: postmortem studies. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17:707-16.
71. Miller PR, Johnson JC 3rd, Karchmer T, Hoth JJ, et al. National nosocomial infection surveillance system: from benchmark to bedside in trauma patients. *J Trauma*. 2006;60:98-103.
72. Koneman EW, Allen SD, Jande WM, Schreckenberger DC, Winn WC Jr. *Color atlas and textbook of Diagnostic Microbiology*, 5th ed, Lippincott ,NY 1997;s:69-120.
73. Jourdain B, Novara A, Joly-Goulliou ML, et al. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:241-6
74. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Neviere R, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: Prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Crit Care Med* 1995;151:1878-88
75. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676-85.
76. Kollef Mh, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes. Implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998;113:412-20.
77. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196-200.
78. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:867-903.
79. Michaud S, Suzuki S, Harbarth S. Effect of design-related bias in studies of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1320-5.
80. Pedro SG. Are quantitative cultures useful in the diagnosis of hospital acquired pneumonia? *Chest* 2001;119:385-90.
81. Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: Impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998;26:236-44.
82. Dorca J, Mannesa F, Esteban L, et al. Efficacy, safety and therapeutic relevance of transthoracic aspiration with ultrathin needle in nonventilated nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1491-6.
83. Torres A, Jimenez P, Puigndela Bellacasa J, et al. Diagnostic value of nonfluoroscopic percutaneous lung needle aspiration in patients with pneumonia. *Chest* 1990;98:840-4
84. Li J, Rayner CR, Nation RL, Owen RJ, Spelman D, Tan KE, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50:2946-50.
85. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, at al. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2001;120:955-70
86. Cunha BA. Nosocomial pneumonia: diagnostic and therapeutic considerations. *Med Clin North Am* 2001;85:79-114.
87. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003;31: 969-70.
88. Skrupky LP, Micek ST, Kollef MH. Optimizing therapy for MRSA pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:615-23.
89. Barbot A, Venisse N, Rayeh F, Bouquet S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. *Intensive Care Med*. 2003;29:1528-34.

90. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multi-centre study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:345-55.
91. Ergüt SB, Dizbay M, Özdemir K, Mahli A, Arman D. Ventilator ilişkili Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) Pnömonisi Olgularında Linezolid Deneyimi. EKMUD Kongresi 2007.
92. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2006;10:R125.
93. Nieto JMS, Torres A, Cordoba FG, El-Ebiary M, et al. Impact of invasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator associated pneumonia a pilot study *Am J Crit Care Med* 1998;157:371-6.
94. Falagas M, Kasiakou S. Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005;40:1333-41.
95. Sağlık Hizmetiyle İlişkili Pnömoninin Önlenmesi Kılavuzu. *Hastane enfeksiyonları Dergisi* 2008;12:3-14.