

16. Ventilatör İlişkili Pnömoni Yönetimi

Prof. Dr. Gökhan METAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar içinde fetalitesi ve morbiditesi en yüksek olan enfeksiyondur. Erken tanı ve uygun antibiyotik tedavisi fetaliteyi önlemek için büyük öneme sahiptir. Klinik bulgular, radyoloji ve mikrobiyolojik bulgular beraber değerlendirilerek tanı konulmalıdır. Artan antibiyotik direnci nedeniyle tedavi büyük oranda zorlaşmıştır. En az tanı ve tedavi kadar korunma önlemleri üzerinde de titizlikle durulmalıdır. Yoğun bakım, göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, mikrobiyoloji ve enfeksiyon kontrol uzmanlarının ortak geliştireceği stratejiler VİP'in hem önlenmesinde hem de tedavisinde önemli katkı sağlayacaktır.

GİRİŞ

Mekanik ventilatör kullanımı solunum yetmezliği gelişen hastaların tedavisinde kritik öneme sahiptir. Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ise mekanik ventilatör kullanımı sırasında ortaya çıkan en önemli komplikasyonlardan biridir. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nün türü, izlenen hasta popülasyonunun özellikleri, korunma önlemlerine uyum ve kullanılan sürveyans kriterlerine göre rapor edilen VİP hızları farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1000 ventilatör gününde 2.5, Avrupa'da ise 1000 ventilatör gününde 18 olarak bildirilmiştir (1,2). Ülkemizde Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) raporlarına göre VİP hızı 1000 ventilatör gününde 1.2-10 arasında değişmektedir (3). VİP hızı sürveyansa dahil edilen hasta popülasyonuna göre büyük ölçüde değişmektedir. Örneğin, kanser hastalarında 1000 ventilatör gününde 24.5 gibi yüksek VİP oranları bildirilmiştir (4). Benzer şekilde travma hastalarında da VİP hızı yüksek bulun-

muştur. Toplam 511 travma hastasının izlendiği bir seride hastaların %17.8'inde VİP saptanmıştır (5).

İleri yaş, değişen bilinç düzeyi, kronik akciğer hastalığı varlığı, kronik böbrek hastalığı, ağır travma, yetersiz beslenme, aspirasyon, uzun süreli cerrahi prosedürler (torasik/üst abdominal), glukokortikoid kullanımı, opioid ve nöromusküler bloke edici ajanların kullanımı, stres ülseri profilaksisi ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) VİP gelişmesinde en önemli risk faktörleri içinde yer almaktadır (6). Otuzaltı ülkeden 374 YBÜ'de 174,987 hastada toplam 436,592 mekanik ventilatör gününün izlendiği prospektif çalışmada ventilatör ilişkili durum gelişen hastalarda mortalite oranı %42.32, ortalama yatış süresi ise 21.60 gün olarak bulunmuştur (7). VİP'in oluşturduğu yüksek mortalite ve morbiditeye engel olmak için öncelikle VİP gelişmesinin önlenmesi; önlenemediği durumda ise etkin ve doğru tedavisi büyük önem taşımaktadır.

TANI

Klinik Bulgular

Ventilatöre bağlandığında akciğer enfeksiyonu bulguları olmayan bir hastada en az 48 saatlik ventilatör tedavisi sonrası pnömoni gelişmesi VİP olarak tanımlanır. Akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyon ile beraber ateş (vücut ısısı > 38°C), hipotermi (< 35°C), lökositoz (> 12,000 hücre/mm³), lökopeni (< 4,000 hücre/mm³), oksijenizasyonda bozulma ve solunum sekresyonlarında artış bulgularından en az birinin bulunması VİP'i akla getirmelidir (6).

Akciğer Radyolojisi

Akciğer grafisi tanının ayrılmaz bir parçasıdır. Fakat yatak başı grafilerinin özgünlüğü ve duyarlılığının sınırlı olması tanıdaki etkinliklerini kısıtlamaktadır. Akciğer grafilerinin tanıda yeterli olmadığı durumlarda düşük doz toraks bilgisayarlı tomografi kullanılması önerilmektedir (8). Akciğer ultrasonografisi VİP tanısında kullanılan bir diğer önemli yöntemdir (9).

Mikrobiyolojik Yöntemler

Mikrobiyolojik etiolojinin belirlenmesinde geleneksel olarak solunum yolu örneklerinin kültürü halen önemini korumaktadır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları ve Toraks Dernekleri'nin liderlik ettiği VİP tanısı ve tedavi rehberinde VİP tanısı için bronkoskopi yapılarak alınan bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısının kantitatif kültürlerindense invaziv olmayan örnekleme ve yarı kantitatif kültürlerin tanıda kullanılması önerilmektedir. Eğer invaziv kantitatif kültürler yapılırsa, kültür sonuçları VİP için tanı eşliğinin altında (korunmuş akciğer fırçalaması mL'de 1000 koloni oluşturan birimden az bakteri üremesi ve BAL sıvısında mililitrede 10.000 koloni oluşturan birimden az bakteri üremesi) olan VİP şüpheli hastalarda antibiyotik tedavisi başlandı ise kesilmesini önermektedir (10).

Avrupa Rehberi'nde ise VİP şüphesi olan stabil hastalarda geniş kapsamlı antibiyotik kullanımını azaltmak ve pnömoni tanısını doğrulayabilmek için alt solunum yolu örneklerinin mikrobiyolojik incelemesinin ihmal edilmemesi önerilmektedir (8).

BAL veya korunmuş akciğer fırçalaması ile alınan solunum yolu örneği kültürünün tedavi kalitesini artırdığına dair güçlü kanıtlar mevcut değildir. Bu yöntemler kolonizasyon ile enfeksiyonu birbirinden ayırt edebilmek için daha etkili sonuç verse de kritik durumdaki hastalarda invaziv tanı yöntemi uygulamak için tedavi geciktirilmemelidir. Dolayısı ile yarı kantitatif derin trakeal aspirat sıvısı kültürleri teda-

viye yol göstermek açısından oldukça etkilidir (8,10).

Günümüzde moleküler mikrobiyolojiye dayalı yöntemler süratle gelişirken solunum yolu örneklerinin gram boyamasına dayalı tanı, hala önemli bir tanı yöntemi olmaya devam etmektedir. Kısa süre önce yayınlanan bir randomize kontrollü çalışmada gram boyamaya dayalı tedavinin rehber önerilerine dayalı tedavi ile benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (11).

Kan kültürleri VİP şüphesi olan tüm hastalardan alınmalıdır (12). Ayrı iki venden en az iki set kan kültürü alınmalı, santral venöz kateteri olan hastalarda bir set kateterden alınmalı, kan kültürü alınırken aseptik koşulların korunmasına özen gösterilmelidir (13).

Gerçek zamanlı otomatize polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testleri mikrobiyolojik tanının etkinliğini artırmak için umut vaat etmektedir. BAL sıvısı veya trakeal aspirat PZR için kullanılabilir. Etken bakterinin yanı sıra antibiyotik direnç genleri de tanımlanabilir. Sonuç süresi genelde dört-beş saat arasındadır. Çok merkezli çalışmalarda duyarlılık %75-90, özgüllük ise %80-95 arasında bulunmuştur. Antibiyotik kullanma süresi ve anti-bakteriyel etki kapsamı üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Yüksek maliyet, sosyal güvenlik kurumları tarafından testlerin maliyetlerinin karşılanması konusundaki sorunlar, genomun aşırı ifadesi sonucu etken olmayan mikroorganizmaların genetik kalıntılarının veya fonksiyonel olmayan direnç genlerinin saptanması sonucu gereksiz geniş kapsamlı tedavi verilmesi en sık bildirilen olumsuzluklardır (14).

Klinik Pulmoner Skorlama İndeksi

Birden fazla tanısal kriterin bir araya getirilerek hesaplanan skora göre VİP olup olmadığının ayırt edilmesi amacı ile geliştirilmiştir (Tablo 1). Histopatolojik bulgularla karşılaştırıldığı meta-analizde skorun > 6 olması durumunda duyarlılığı %73.8, özgüllüğü ise %66.4 saptanmıştır (15). Hem Avrupa hem de Amerikan rehberinde tedaviye başlamama kararı için kullanılmaması önerilmektedir (8,10).

Biyolojik Belirteçler

Tanı yöntemlerinin doğruluğunu artırmak için prokalsitonin, C-reaktif protein (CRP), miyeloid hücrelerde eksprese edilen çözünür tetikleyici reseptör tip 1 (sTREM-1) ve pro-adrenomedullinin orta bölge fragmanı (MR pro-ADM) gibi pek çok biyolojik belirteç üzerinde çalışılmıştır (6). Bunlarda en sık kullanılan CRP ve prokalsitonindir. Bu testlerin hiçbiri VİP tanısı koymak veya ekarte etmek için yeterli değildir. En önemli kullanım alanları tedavi yanıtının izlenmesidir.

Tablo 1. Klinik pulmoner skorlama indeksi.

	0 puan	1 puan	2 puan
Vücut ısısı °C	≥ 36.1, < 38.4	≥ 38.5, < 38.9	< 36, ≥ 39
Lökosit sayısı u/L	≥ 4000, < 11.000	< 4000, > 11.000	
Sekresyon	Yok	Var, pürülan değil	Var, pürülan
PaO ₂ /FiO ₂	> 240 veya ARDS	-	< 240 ve ARDS'ye ait kanıt yok
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Diffüz veya yamalı infiltrat	Lokalize infiltrat
Solunum yolu sekresyonu kültürü	Üreme yok veya hafif üreme var	Orta yoğunlukta veya yoğun üreme var *Gram boyamada görülen morfoloji ile uyumlu üreme olursa 1 puan daha eklenir	Üreme var

ARDS: Akut solunumsal yetmezlik sendromu.

Prokalsitonin hızlı yarılanma ömrü nedeniyle kritik hastalarda bakteriyel enfeksiyon varlığını değerlendirmek amacıyla yoğun olarak araştırılmıştır. Tablo 2'de YBÜ'de tedavi gören kritik hastada prokalsitonin sınır değerine göre nasıl kullanılabileceği konusunda bir uzman raporunun sonuçları özetlenmiştir (16).

Ultrasonografi ve prokalsitonin kullanımındaki artış yeni skorlamaların araştırılmasını kolaylaştırmıştır. "Chest Echography and Procalcitonin Pulmonary Infection Score" (CEPPIS)'de lökosit sayısı yerine prokalsitonin akciğer grafisi yerine toraks ultrasonografisi kullanılmıştır (Tablo 3). CEPSS'in 5'in üzerinde olmasının pnömoni tanısındaki duyarlılığı %80.5, özgüllüğü ise %82.5 bulunmuştur (17). Benzer skorlamalar üzerindeki çalışmalar devam etmektedir (18).

VİP tanısında kullanılan yöntemlerin histopatolojik bulgularla karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizinde fizik muayene bulgularının havuzlanmış duyarlılığı ve özgüllüğü ateş için %66.4 ve %53.9, pürülan sekresyon varlığı için ise duyarlılığı ve özgüllüğü %77 ve %39 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada akciğer grafisindeki herhangi bir infiltrat saptanmasının duyarlılığı %88.9 ve özgüllüğü %26.1; endotrakeal aspirat kültürünün duyarlılığı %75.7 ve özgüllüğü %67.9 saptanmıştır. Bronkoskopik örnekleme yöntemleri arasında korunmuş fırçalama için duyarlılık %61.4 özgüllük %76.5; BAL sıvısı kültürü için duyarlılık %71.1 özgüllük %79.6 olarak belirlenmiştir (15). Görüldüğü gibi VİP tanısını koymakta hiçbir yöntem tek başına yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. Solunumsal bir şikâyet, ateş, hipotermi, lökopeni

Tablo 2. Ventilatör ilişkili pnömoniden şüphelenilen yoğun bakım hastasında prokalsitonin değerine göre klinik yaklaşım (16).

Klinik	Prokalsitonin sınır değer	Yaklaşım
Akciğer grafisi ve klinik bulgular VİP'i destekliyor	Önemli değil	<ul style="list-style-type: none"> Prokalsitoninin sadece tedavi takibi için kullan. 24 saat sonra pik seviyesini görmek için tekrarlar. Tedavi yanıtı için kontrol pik değerini gördükten 48-72 saat sonra.
Akciğer grafisi ve klinik bulgular ile VİP?	> 0.5 < 0.5	<ul style="list-style-type: none"> Büyük olasılıkla VİP var. Diğer olası enfeksiyon odakların da taranması ve antibiyotik tedavisi önerilir. Bakteriyel enfeksiyon olasılığı düşük, 6-12 saat içinde tekrar, ateş varsa diğer olası enfeksiyon odaklarını tara sepsis şüphesi varsa antibiotik tedavisi ver.

VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni.

Tablo 3. "Chest Echography and Procalcitonin Pulmonary Infection Score (CEPPIS)" (17).

	0 puan	1 puan	2 puan
Vücut ısısı °C	≥ 36, < 38.4	≥ 38.5, < 38.9	< 36, ≥ 39
Prokalsitonin ng/mL	< 0.5	≥ 0.5, < 1	≥ 1
Sekresyon	Pürülan değil	-	Pürülan
PaO ₂ /FiO ₂	> 240 veya ARDS	-	< 240 ve ARDS'ye ait kanıt yok
Toraks Ekokardiyografi	Yok	-	Var
Trakeal aspirat kültürü	Üreme yok		Üreme var

ARDS: Akut solunumsal yetmezlik sendromu.

ve lökositöz varlığında mümkün olan tüm yöntemlerin bir arada kullanılması doğru tanıya ulaşılması açısından çok önemlidir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada YBÜ'de sepsis ve VİP tanısı ile ilgili YBÜ ekibine uygulamalar konusunda anlık geri bildirimlerde bulunulmasının tanı testlerinin doğru kullanımını arttırdığı gösterilmiştir (19). Solunum yolu çıkartılarının kültürlerinin VİP tanısında etkin bir şekilde kullanılmasını sağlamak için kültürün bir algoritmaya dayalı olarak kullanıldığı çalışmada solunum yolu sekresyonundan kültür sadece oksijenizasyonun bozulması ve akciğer grafisinde infiltrasyon varlığında istenmiştir. BAL sıvısı kültürü YBÜ ekibi tarafından bronkoskopi ile alınırken semi-kantitatif derin trakeal aspirat solunum terapistleri tarafından alınmış ve kültür sonucu sadece gram-boyamada nötrofil oranı %50'nin üzerinde olursa raporlanmıştır. Çalışma sonunda önceki döneme göre mortalite oranında bir değişiklik olmazken YBÜ hastalarında üreme rapor edilen kültür sayısında ve antibiyotik kullanımında azalma olduğu bildirilmiştir (20).

Etken Mikroorganizmalar

VİP gelişmesinden sorumlu bakterilerin epidemiyolojisi; mekanik ventilasyon süresi, varsa daha önceki hastane ve YBÜ kalış süreleri, antimikrobialere maruziyet, yerel ekoloji ve belirli bir YBÜ'de herhangi bir potansiyel bir salgının ortaya çıkması gibi birçok faktöre göre değişmektedir. VİP'te sık karşılaşılan Gram-negatif bakteriler *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*'dir. *Staphylococcus aureus* ise VİP'te en sık karşılaşılan başlıca gram-pozitif bakteridir (21). USHİESA raporuna göre ülkemizde YBÜ'lerde kültürde soyutlanan *A. baumannii*'nin %95'i, *K. pneumoniae* kökenlerinin ise yaklaşık %65'i karbapenemlere karşı dirençli bulunmuştur (3). "İleri düzeyde ilaca direnç" olarak tanımlanan bakterinin farklı gruplardan sadece iki veya daha az antibiyotiğe duyarlı olması durumu ülkemizde hasta güvenliği için önemli bir tehdit haline gelmiştir.

Mekanik ventilatör desteği alan hastalarda solunum yollarından en sık izole edilen mantar türü kandidalardır. *Candida* türleri bu hastalarda kolonizasyon olarak bulunurlar (22). Pnömoni etkeni olarak kabul edilmemelidirler.

Aspergillus türleri YBÜ'ye transfer edilen nötrojenik kanser hastaları, kök hücre veya solid organ transplantasyonu yapılan hastalar, Gold Evre 3 veya 4 kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hastalar, biyolojik ajan kullanan hastalar, influenza nedeniyle mekanik ventilatöre bağlanan hastalar ve özellikle solunum yetmezliği olan koronavirüs 19 hastalarında pnömoni etkeni olarak görülebilirler (23-25). Tedavi öncesi kolonizasyon enfeksiyon ayırımı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Virüsler VİP'e neden olabilirler (26). Bu başlık ayrı bir bölümde tartışılmıştır.

TEDAVİ

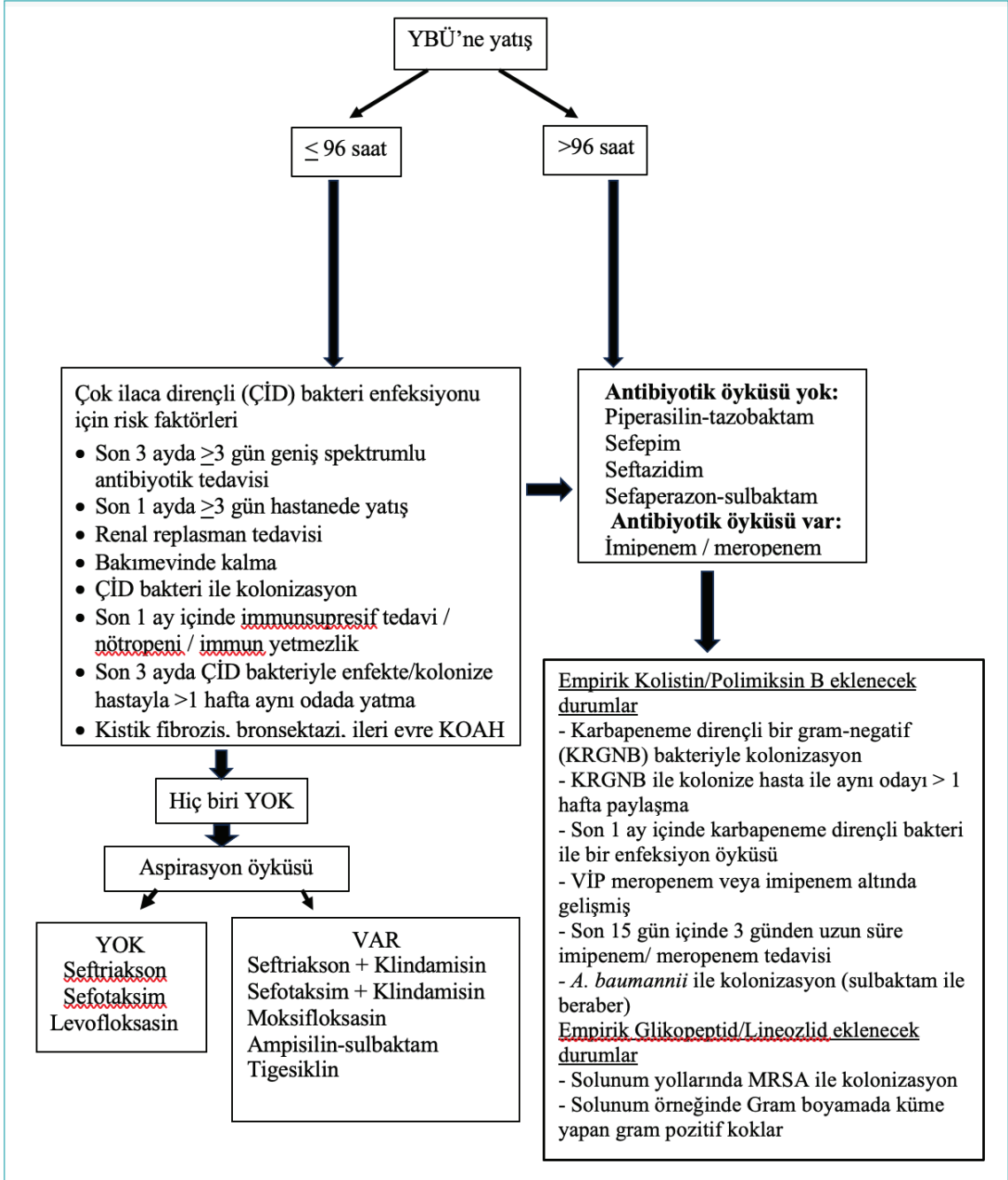
İntravenöz (IV) antimikrobiyal tedavi VİP tedavisinin temel taşıdır. Burada karşılaşılan en önemli sorun artan antibiyotik direnç oranları karşısında bir yandan etkin tedaviyi sağlamak bir yandan da gereksiz geniş kapsamlı antibiyotiklerden kaçınmaktır. Bu nedenle, VİP tedavisi iki aşamalı bir süreç olmalıdır. İlk aşama hastanın ve tedavi gördüğü ünitenin epidemiyolojik özellikleri gözetilerek empirik tedavinin seçilmesidir. İkinci aşama ise saptanan etkene yönelik olarak tedavi kapsamının hedefe özel düzenlenmesidir. Her iki süreçte de kullanılan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri göz önüne alınmalıdır (21). Çok ilaca dirençli (ÇİD) bakteri enfeksiyonu olasılığı düşük olan hastalarda tedavide anti-pseudomonal olmayan üçüncü kuşak sefalosporinler ve ampisilinsulbaktam kullanılabilir. ÇİD bakteri riskinde seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam ve karbapenemler tedavide birinci basamağı oluştururlar. Şekil 1'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin ve Onkoloji Hastanesi'nde VİP'de hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmiş empirik antibiyotik tedavisi yaklaşımı yer almaktadır (27).

Etken Bakteri Tanımlandıktan Sonra Antibiyotik Tedavisi

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacterales enfeksiyonlarında imipinem ve meropenem, karbapeneme dirençli *Enterobacterales* (KRE) enfeksiyonlarının tedavisinde seftazidim-avibaktam, karbapeneme dirençli *A. baumannii* (KRAB)'nin et-

ken olduğu VIP'in tedavisinde polimiksin B/kolistin ile sulbaktam kombinasyonu ve çok ilaca dirençli *P. aeruginosa*'nın etken olduğu VIP'in tedavisinde seftalozan-tazobaktam birinci seçenek antibiyotikleri oluştururlar (28,29). Sefiderokol KRE ve KRAB enfeksiyonlarında, sulbaktam-durlobaktam ise KRAB enfeksiyonlarının tedavisinde gelecek için önemli umutlardır (30,31).

Şekil 1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin ve Onkoloji Hastanesi'nde ventilatör ilişkili pnömonide de hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmiş empirik antibiyotik tedavisi yaklaşımı.



Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) pnömonilerinde birinci seçenek vankomisin veya linezolidtir (10). Linezolid alveoler epiteli çevreleyen sıvıda daha yüksek konsantrasyonda bulunur. MRSA pnömonisinde linezolid kullanana hastalarda vankomisin kullanılan hastalara göre mikrobiyolojik ve klinik kür oranları daha yüksek bulunurken, her iki grup arasında mortalite açısından fark bulunmamıştır (32). Tablo 4'te ÇİD bakteri enfeksiyonlarında önerilen antibiyotik tedavileri ve tedavide bazı ip uçları özetlenmiştir.

Etken ÇİD bakteri değilse hastanın böbrek ve akciğer fonksiyonları, diğer ilaçlarla olan etkileşimleri, akciğer konsantrasyonu, yan etki profili ve tedavi maliyeti göz önüne alınarak mümkün olan en dar spektrumlu antibiyotik seçilmelidir (8,10). ÇİD bakteriler ile enfekte olmayan, parapnömonik efüzyon ve ampiyem gibi komplikasyonların bulunmadığı hastalarda yedi gün VİP tedavisi için yeterli kabul edilmektedir (33).

Kısa süre önce yayınlanan çok merkezli randomize kontrollü çalışma, etkenden bağımsız olarak VİP tedavisinde de ateş düştükten sonra 48 saat, ortalama altı günlük tedavinin ortalama 14 gün süren uzun tedaviler kadar etkin olduğunu ortaya koymuştur (34). *P. aeruginosa*'nın etken olduğu VİP'te kısa süreli tedavi ile uzun süreli tedaviyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmada kısa süreli tedavi verilen grupta daha yüksek oranda tekrarlayan VİP atakları görülmüştür (35). Fakat bu alanda birçok çalışmayı inceleyen bir uzman raporunda ise uzun süreli tedavilerin daha etkin olduğuna dair yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir (36). Hastanemizde klinik ve laboratuvar yanıtının alındığı hastalarda etkenin antibiyotik direnç profilinden bağımsız olarak 7-10 günlük tedavi tercih edilmektedir. Mekanik ventilatör ihtiyacı ortadan kalkan ve tedaviye ilk 48 saat içinde yanıt veren hastalarda genelde tedavi için maksimum yedi gün yeterli kabul edilmektedir. Merkezimizde MRSA pnö-

Tablo 4. Çok ilaca dirençli bazı bakterilerin yol açtığı ventilatör ilişkili pnömonide antibiyotik tedavisi yaklaşımları.

Etken bakteri	Önerilen tedavi	Ek öneri
Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	Vankomisin Teikoplanin Linezolid	<ul style="list-style-type: none"> Vankomisin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri rapor edilmeli ve vankomisin kan düzeyi izlenmeli Bir haftayı geçen linezolid tedavisinde kemik iliği baskılanmasına dikkat edilmeli, linezolid kan düzeyi yol gösterici olabilir
Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten <i>Enterobacteriales</i>	Meropenem/İmipenem Piperasilin-tazobaktam* Siprofloksasin*	* MİK değerleri düşük ise klinik stabilizasyon sonrası de-eskalasyon seçeneği olabilirler
Karbapeneme dirençli <i>Enterobacteriales</i>	Seftazidim-avibaktam (CAZ-AVI) CAZ-AVI dirençli ise Kolistin/polimiksin B ve duyarlı olduğu bir ilaç	<ul style="list-style-type: none"> Duyarlı olduğu başka ilaç yoksa sinerji sonuçları alınana kadar Meropenem ± ertapenem + kolistin/ Polimiksin B Meropenem ve kolistin için böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak ilk 24 saat maksimum dozdan yükleme dozu uygulanır Meropenem ilk doz bolus sonrasında uzamış infüzyon ile kullanılır
Karbapeneme dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	Kolistin/Polimiksin B; başka bir antibiyotiğe daha duyarlı ise kombine Duyarlı olduğu başka antibiyotik yok ise yüksek doz sulbaktam ile kombinasyon	Randomize kontrollü çalışmalarda karbapenem ile kombinasyonunun üstünlüğünü gösterilemedi. Karbapenemler ile kombinasyonu önerilmez
Çok ilaca dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Duyarlı olduğu ve akciğerde etkin konsantrasyon oluşturan antibiyotik seçilmeli	Sadece tek bir beta-laktam bir antibiyotiğe duyarlı ise aminoglikozid kombinasyonu

monisinde uluslararası tedavi rehberlerinin önerilerine benzer şekilde minimum 10 günlük tedavi tercih edilmektedir (33).

İnhale Antibiyotikler

İnhale antibiyotiklerin VİP tedavisinde etkin olabileceğini bildiren veriler önemli oranda retrospektif analizlerden gelmektedir (37). Tobramisin, kolistin ve amikasin VİP tedavisinde inhale kullanımı araştırılan başlıca üç ilacı oluşturmaktadır. İnhale amikasin kullanılan randomize kontrollü çalışmalarda (çalışmalardan birinde inhale amikasin ve fosfomisin) sistemik tedaviye inhale antibiyotik eklenmesinin mortalite üzerine etkisi gösterilmemiştir (38-40). Jet ve ultrasonografik nebulizatörlerde akciğer parankimine yeterli miktarda antibiyotik ulaşması mümkün değildir. Bu araçlarla verilecek antibiyotiklerin tedavide en etkili olduğu alan sistemik enfeksiyon bulguları olmayan ventilatör ilişkili trakeobronşittir. VİP tedavisinde inhale antibiyotik kullanılması planlanıyorsa vibrasyon mesh nebulizatörler kullanılmalıdır. İnhale amikasin dozu üzerinde kesin görüş birliği sağlanmamıştır. Kolistin inhaler olarak kullanıldığında 12 saatte bir 75 mg dozunda kullanılabilir (41). Üç meta-analizin ÇİD bakteriler ile enfekte hastalarda intravenöz kolistin ile birlikte nebulize kolistin kullanımının, tek başına intravenöz kolistine kıyasla daha iyi sonuçlara yol açtığını ortaya koyması VİP tedavisinde inhale antibiyotiklerin kullanımı üzerindeki çalışmaların devam edeceğini işaret etmektedir (42-44).

KORUNMA

Günlük VİP riski mekanik ventilasyonun beş-dokuzuncu günleri arasında zirve yaparken, kümülatif insidans toplam mekanik ventilasyon süresi ile yakından ilişkilidir (45,46). Dolayısı ile mekanik ventilasyon süresi ne kadar kısa olursa VİP gelişme riski o oranda azaltılabilir. Sağlık çalışanlarında el hijyeni uyumunun artırılması (özellikle hastaya temas öncesi el hijyeninin sağlanması), günlük olarak “weaning” denemesi, kaf basıncının 20 cm su’yu aşmayacak şekilde ayarlanması, yatağın baş kısmını eğer bir kontrendikasyon yoksa 30-45°’ye kadar yükseltilmesi, dış fırçalama ile (klorheksidin olmadan) ağız bakımı sağlanması ve ventilatör devresinde su birikmesini önlenmesi VİP gelişmesini önlemekte etkinliği ispat edilmiş başlıca yaklaşımlardır. Bu yaklaşımların etkinliğini inceleyen 36 çalışmanın meta-analizinde bu önlemlerin topluca önlem paketleri şeklinde kullanılmasının VİP gelişme oranını azalttığı, mekanik ventilasyon süresini ve YBÜ’de yatış süresini de kısalttığı gösterilmiştir (47). Kısa süre önce yayınlanan 36 ülke-

den 374 YBÜ’nün katıldığı çalışmada önlem paketlerinin uygulanması ile VİP hızı 1000 ventilatör gününde 28.6’dan 9.68’e düşmüştür (48). Dış fırçalamanın hastane kökenli pnömoni ve VİP gelişmesini önlemek konusundaki etkinliğin araştırıldığı 15 çalışmanın meta-analizi ağız bakımının sadece pnömoni gelişmesini azaltmadığını aynı zamanda mortalitenin de azalmasında etkili olduğunu göstermiştir (49). Ülkemizden yapılan bir salgın kontrol çalışmasında el hijyenine ve izolasyon önlemlerine uyum, etkili çevre temizliği ve VİP önleme paketine uyum artırıldığında sadece karbapenem ve kolistine dirençli *A. baumannii* salgının kontrol altına alınmamış; aynı zamanda VİP oranının %50’ye yakın azalma olduğu görülmüştür (50).

KAYNAKLAR

1. Papazian, L.; Klompas, M.; Luyt, C.-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: A narrative review. *Intensiv Care Med* 2020; 46: 888-906.
2. Koulenti, D.; Tsigou, E.; Rello, J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: Perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect. Dis* 2016; 36: 1999-2006.
3. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Raporlar/US-HIESA_OZET_RAPORU_2022.pdf
4. Stoclin A, Rotolo F, Hicheri Y, et al. Ventilator-associated pneumonia and bloodstream infections in intensive care unit cancer patients: a retrospective 12-year study on 3388 prospectively monitored patients. *Support Care Cancer* 2020; 28: 193-200.
5. Cook A, Norwood S, Berne J. Ventilator-associated pneumonia is more common and of less consequence in trauma patients compared with other critically ill patients. *J Trauma* 2010; 69:1083-109.
6. Miron M, Blaj M, Ristescu AI, Iosep G, et al. Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia: A Literature Review. *Microorganisms* 2024; 12(1): 213.
7. Rosenthal VD, Bat-Erdene I, Gupta D, Belkebir S, et al; International Nosocomial Infection Control Consortium. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module. *Am J Infect Control* 2020; 48: 423-32.
8. Torres A, Niederman, MS, Chastre J, Ewig S, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the Management of Hospital-Acquired Pneumonia (HAP)/Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J* 2017; 50, (3):1700582.
9. Bouhemad B, Dransart-Rayé O, Mojoli F, Mongodi S. Lung ultrasound for diagnosis and monitoring of ventilator-associated pneumonia. *Ann Transl Med* 2018; 6(21): 418.

10. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e61–e111
11. Yoshimura J, Yamakawa K, Ohta Y, et al. Effect of Gram Stain-Guided Initial Antibiotic Therapy on Clinical Response in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia: The GRACE-VAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(4): e226136.
12. Ferreira-Coimbra J, Ardanuy C, Diaz E, et al. Ventilator-associated pneumonia diagnosis: a prioritization exercise based on multi-criteria decision analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39(2): 281-286.
13. <https://www.klimud.org/content/158/kan-kulturu-uygulama-kilavuzu>
14. Xu E, Pérez-Torres D, Fragkou PC, et al. Nosocomial Pneumonia in the Era of Multidrug-Resistance: Updates in Diagnosis and Management. *Microorganisms* 2021; 9(3): 534.
15. Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2020; 46(6):1170-1179.
16. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med* 2019; 57(9): 1308-1318.
17. Zagli G, Cozzolino M, Terreni A, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a pilot, exploratory analysis of a new score based on procalcitonin and chest echography. *Chest*. 2014; 146(6): 1578-1585.
18. Zhou J, Song J, Gong S, et al. Lung Ultrasound Combined With Procalcitonin for a Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Respir Care* 2019;64(5):519-527.
19. Gursoy G, Uzun O, Metan G, et al. Do antimicrobial stewardship programs improve the quality of care in ICU patients diagnosed with infectious diseases following consultation? Experience in a tertiary care hospital. *Int J Infect Dis* 2022; 115: 201-207.
20. Albin OR, Troost JP, Saravolatz L 2nd, et al. A quasi-experimental study of a bundled diagnostic stewardship intervention for ventilator-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2024; 30(4): 499-506.
21. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med* 2020; 46(5): 888-906.
22. Delisle MS, Williamson DR, Albert M, Perreault MM, Jiang X, Day AG, Heyland DK. Impact of *Candida* species on clinical outcomes in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Can Respir J* 2011; 18:131–136.
23. Chen F, Qasir D, Morris AC. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Hospital and Ventilator-Associated Pneumonias. *Semin Respir Crit Care Med* 2022; 43(2): 234-242.
24. Er B, Er AG, Gülmez D, et al. A screening study for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients during the third wave of the pandemic. *Mycoses* 2022; 65(7):724-732.
25. Tutar N, Metan G, Koç AN, Yılmaz I, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med* 2013; 8(1): 59.
26. Zilberbeg MD, Khan I, Shorr AF. Respiratory Viruses in Nosocomial Pneumonia: An Evolving Paradigm. *Viruses* 2023; 15(8): 1676.
27. Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinde pnömonide empirik tedavi yaklaşımı https://enfeksiyon.hacettepe.edu.tr/tr/menu/2pnomoni_81
28. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 2022;28(4):521-547.
29. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis* 2022;75:187-212.
30. Viscardi S, Topola E, Sobieraj J, Duda-Madej A. Novel Side-phore Cephalosporin and Combinations of Cephalosporins with β -Lactamase Inhibitors as an Advancement in Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Antibiotics (Basel)* 2024;13(5):445
31. Franzone JP, Mackow NA, van Duin D. Current treatment options for pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Curr Opin Infect Dis* 2024;37:137-43.
32. Kato H, Hagihara M, Asai N, Shibata Y, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. Meta-analysis of vancomycin versus linezolid in pneumonia with proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Glob Antimicrob Resist* 2021;24:98-105.
33. Metersky ML, Kalil AC. Management of Ventilator-Associated Pneumonia: Guidelines. *Infect Dis Clin North Am* 2024;38(1):87-101.
34. Mo Y, Booraphun S, Li AY, et al. Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multi-centre, individually randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med* 2024; 12(5): 399-408.
35. Bouglé A, Tuffet S, Federici L, et al. iDIAPASON Trial Investigators. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med* 2022; 48(7): 841-849.
36. Albin OR, Kaye KS, McCreary EK, Pogue JM. Less Is More? Antibiotic Treatment Duration in *Pseudomonas aeruginosa* Ventilator-Associated Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2023; 76(4): 745-749.
37. Boisson M, Bouglé A, Sole-Lleonart C, et al. European Investigator Network for Nebulized Antibiotics in Ventilator-Associated Pneumonia (ENAVAP). Nebulized Antibiotics for Healthcare- and Ventilator-Associated Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022; 43(2): 255-270.
38. Niederman MS, Alder J, Bassetti M, et al. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative

- pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial. Lancet Infect Dis* 2020; 20(3): 330-340.
39. Liu C, Zhang YT, Peng ZY, et al. Aerosolized Amikacin as Adjunctive Therapy of Ventilator-associated Pneumonia Caused by Multidrug-resistant Gram-negative Bacteria: A Single-center Randomized Controlled Trial. *Chin Med J (Engl)*. 2017; 130(10): 1196-1201.
 40. Kollef MH, Ricard JD, Roux D, et al. A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial. *Chest* 2017; 151(6): 1239-1246.
 41. Myrianthefs P, Zakynthinos GE, Tsolaki V, Makris D. Aerosolized Antibiotics to Manage Ventilator-Associated Infections: A Comprehensive Review. *Antibiotics (Basel)* 2023;12(5):801.
 42. Zampieri FG, Nassar AP Jr, Gusmao-Flores D, et al. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis *Crit Care* 2015;19:150.
 43. Liu D, Zhang J, Liu HX, et al. Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46:603-609
 44. Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2015; 43: 527-533.
 45. Walter S, Cook R, Griffith L, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129:433-440.
 46. Forel JM, Voillet F, Pulina D, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care* 2012; 16: R65.
 47. Martinez-Reviejo R, Tejada S, Jansson M, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia through care bundles: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Med* 2023; 3: 352-364.
 48. Rosenthal VD, Jin Z, Yin R, et al. Assessing the impact of a multidimensional approach and an 8-component bundle in reducing incidences of ventilator-associated pneumonia across 35 countries in Latin America, Asia, the Middle East, and Eastern Europe. *J Crit Care* 2024;80:154500.
 49. Ehrenzeller S, Klompas M. Association Between Daily Toothbrushing and Hospital-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Intern Med* 2024; 184(2): 131-42.
 50. Metan G, Zarakolu P, Otlu B, et al. Emergence of colistin and carbapenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* (CCR-Acb) complex in a neurological intensive care unit followed by successful control of the outbreak. *J Infect Public Health* 2020; 13(4): 564-570.