

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI A.B.D.
TIPTA UZMANLIK TEZİ

GEÇ BAŞLANGIÇLI, HAFİF –ORTA KLİNİK
ŞİDDETEKİ, ÇOK İLACA DİRENÇLİ
BAKTERİLERLE ENFEKSİYON VE/VEYA
YÜKSEK MORTALİTE RİSKİ OLMAYAN,
HASTANEDE GELİŞEN PNÖMONİLERDE
ETKEN SPEKTRUMU VE ANTİBİYOTİK
DUYARLILIĞI

SABRİ GÖZÜM

Danışman
Prof. Dr. Oğuz KILINÇ

İZMİR 2010

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI A.B.D.
TIPTA UZMANLIK TEZİ

GEÇ BAŞLANGIÇLI, HAFİF –ORTA KLİNİK
ŞİDDETEKİ, ÇOK İLACA DİRENÇLİ
BAKTERİLERLE ENFEKSİYON VE/VEYA
YÜKSEK MORTALİTE RİSKİ OLMAYAN,
HASTANEDE GELİŞEN PNÖMONİLERDE
ETKEN SPEKTRUMU VE ANTİBİYOTİK
DUYARLILIĞI

SABRİ GÖZÜM

Danışman
Prof. Dr. Oğuz KILINÇ

İZMİR 2010

ÖNSÖZ

Basta degerli bilgi birikimi ve arastirmaci kimligi ile çalismama zaman ayiran,yöntem ve içerik konusundaki titiz yaklasımı ile çalismalarima yol gösteren tez danismanım Prof. Dr. Oğuz Kılınç olmak üzere;

Uzmanlık eğitim ve öğretim sürem boyunca yetismemde emegi geçen ve her konuda bana destek olan tüm Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine;

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan keyif ve huzur aldığım, özellikle tez çalışmam süresince özveriyle bana yardımcı olan tüm değerli asistan arkadaşlarıma;

Yasamımda ve eğitim hayatımda beni hiç yalnız bırakmayan aileme;

Ağabeyine ablalık yapan canımdan çok sevdiğim kardeşim Dr. Mehtap Gözüüm 'e

TESEKKÜR EDERİM....

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR.....	ii
KISALTMALAR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
1.1.GENEL BİLGİLER	2
1.1.1 Tanımlar	2
1.1.2 Etiyoloji.....	5
1.1.3 Risk faktörleri.....	8
1.1.3.1 HGP’ de mortaliteyi arttıran risk faktörleri	8
1.1.3.2 Yüksek mortalite riskli ÇİD bakterilerle HGP gelişimine yol açan faktörler	8
1.1.4 Tanı	8
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3. BULGULAR.....	18
4.TARTIŞMA.....	21
KAYNAKLAR	28
EKLER.....	33

TABLolar

Tablo .1 HGP,SBİP ve VİP ye neden olabilecek ÇİD organizmalar için risk faktörleri	33
Tablo .2 HGP etyolojisinde yer alan mikroorganizmalar	34
Tablo .3 HGP VE VİP olası nedenleri	35
Tablo .4 Gruplara göre HGP etken patojenleri.....	36
Tablo .5 Sepsis, Ağır Sepsis ve Septik Şok Ölçütleri	37
Tablo .6 Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS).....	38
Tablo .7 Kültür pozitifliği saptanan hastalarının etken spektrumu ve antibiyotik Duyarlılığı.....	39
Tablo .8 Grup 2 HGP olgularda etken mikroorganizma saptananlarda Türk Toraks Derneği rehberine göre Grup 2 HGP ‘ de önerilen antibiyoterapinin uygunluğu...43	43
Tablo .9 HGP ve VİP ‘nin gram negatif etken mikroorganizmalarına karşı sık kullanılan antibiyotiklerin in vitro aktivitesi.....	44
Tablo .10 Solunum yolları örneklerinin niteliğinin değerlendirilmesinde Q skoru.....	46

KISALTMALAR

HGP	: Hastanede gelişen pnömoni
ÇİD	: Çok ilaca dirençli
HAP	: Hospital acquired pneumonia
VİP	: Ventilatörle ilişkili pnömoni
SBİP	: Sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni
HGTB	: Hastanede gelişen trakeobronşit
VİTB	: Ventilatörle ilişkili trakeobronşit
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
MRSA	: Metisilin rezistans <i>S.aureus</i>
ARDS	: Akut respiratuvar distress sendrom
APACHE	: Acute physiology and chronic health evaluation
PTC	: Protected telescopic catheter (korunmuş teleskopik katater)
EA	: Endotrakeal aspirasyon
PSB	: Protected specimen brush (korunmuş fırça yöntemi)
TTİİAB	: Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi
VATS	: Video associated thoracoscopy
MODS	: Multi organ disfonksiyon sendromu
KPİS	: Klinik pulmoner enfeksiyon skoru
CPİS	: Clinic pulmonary infection score
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
EMB	: Eosin Methylene-blue
CRP	: C reaktif protein
ESBL	: Extended spectrum beta-lactamase
MIC	: Minimal inhibitor concentration

ÖZET

GEÇ BAŞLANGIÇLI, HAFİF -ORTA KLİNİK ŞİDDETEKİ, ÇOK İLACA DİRENÇLİ BAKTERİLERLE ENFEKSİYON VE/VEYA YÜKSEK MORTALİTE RİSKİ OLMAYAN, HASTANEDE GELİŞEN PNÖMONİLERDE (HGP) ETKEN SPEKTRUMU VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI

Giriş: Hastanede Gelişen Pnömoni (HGP), hastaneye yatışında inkübasyon döneminde olmayan ve yatıştan 48 saat geçtikten gelişen pnömoni olguları ile, hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömoni olguları olarak tanımlanır. Hastaneye yatıştan itibaren ilk 4 gün içerisinde oluşan pnömoniler “erken” başlangıçlı, 5. gün ve sonrasında ortaya çıkanlar “geç” başlangıçlı HGP olarak tanımlanırlar. Erken HGP olgularında sıklıkla saptanan temel etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*’tur. Geç başlangıçlı HGP olgularında sık görülen etiyolojik etken mikroorganizmalar olarak %55-85 oranıyla ilk sıralarda *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* gibi gram negatif basiller dikkati çekerken, gram pozitif koklar ve özellikle de önemli bir kısmı metisilin dirençli *S. Aureus* olguların %20- 30’ unda etken olarak görülmektedir. Geç başlangıçlı HGP olgularında sıklıkla mortalitesi yüksek ve /veya çok ilaca dirençli (ÇİD) mikroorganizmaların etken olduğu görülmektedir.

Amaç: Bu çalışmada amacımız, ÇİD mikroorganizmalarla enfeksiyon olasılığı ve/veya mortalite riski yüksek olmayan, hafif-orta klinik şiddetteki, geç başlangıçlı, Türk Toraks Derneği 2002 ve 2008 HGP uzlaşısı raporunda Grup 2 olarak sınıflandırılan HGP olgularında etken spektrumunu ve antibiyotik duyarlılık paternini belirlemektir.

Yöntem: Türk Toraks Derneği 2002 ve 2008 uzlaşısı raporuna göre Grup 2 olarak sınıflandırılan , tanının ilk 24 saati içerisinde hesaplanan APACHE II

skoru(akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi skoru) 16 dan az olan ve klinik özellikleriyle hafif-orta klinik şiddetteki geç başlangıçlı , HGP olguları prospektif ve retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan etiyolojik mikroorganizmaları saptamak amacıyla ekspektore balgam, indükte balgam, kan ve nonbronkoskopik endotrakeal aspirat örnekleri değerlendirildi. Alınan kan, balgam örneklerinin kalitatif kültürleri ve endotrakeal aspirat örneklerinin kantitatif kültürleri yapıldı. Kültürde üreyen ve etken kabul edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılığı değerlendirildi. Klinik yaklaşımla başlanılan ampirik antibiyoterapinin uygunluğu ve üreyen etkenin antibiyotik duyarlılığı karşılaştırıldı. HGP ampirik tedavisinde kullanılan iki veya daha fazla gruptan antibiyotiğe direnç İD olarak kabul edildi. Klinik yaklaşımla ampirik antibiyoterapi başlanan hastalarda tedavi yanıtı, tedavinin 3. ve 7. günleri arasında klinik pulmoner infeksiyon skoru (KPİS), PaO₂/ FiO₂ , CRP değerleri ve klinik pnömoni semptomları iyileşmesi, mikrobiyolojik eradikasyon sağlanması dikkate alınarak değerlendirildi. Uygulanan tedavi sonucunda pnömoni açısından prognoz , tam remisyon, tedavi başarısızlığı , relaps ve ölüm olarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışma süresince ,çalışma kriterlerine ve Türk Toraks Derneği 2002 ve 2008 HGP tanı ve tedavi rehberinde tanımlanan sınıflandırmaya uygun şekilde Grup 2 HGP tanısı konan toplam 34 hasta değerlendirmeye alındı. Çalışmaya kabul edilen 34 hastanın 11 (%32.3) 'inde etken patojen olarak kabul edilen 12 etken mikroorganizma oldu. Üreyen etkenlerin tamamının gram negatif basiller olduğu görüldü. HGP nedeni olarak kültürde üretilen toplam 12 bakteriden 3 'ünün (%25) *Klebsiella pneumonia*, 3 'ünün (%25) *E. coli*, 3 'ünün (%25) *Pseudomonas aeruginosa*, 1 'inin (8.3%) *Pseudomonas fluorescens*, 1 'inin (%8.3) *H. influenzae* ve 1 'inin (%8.3) *Enterobacter spp* olduğu saptandı. .Etken mikroorganizmaların antibiyotik direncinden sorumlu olabilecek özelliklerine bakıldığında ise; *E. coli* izolatlarından birinin (% 33.3) ESBL (+), *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarından ikisinin (% 66.6) indüklenebilir b-laktamaz aktivitesine sahip olduğu, ve tek (%100) *Enterobacter spp* izolatının da indüklenebilir b-laktamaz aktivitesi gösterdiği saptandı. Üretilen diğer mikroorganizmalarda indüklenebilir b-laktamaz aktivitesi veya ESBL (+) olması gibi direnç gelişiminden sorumlu olabilecek enzim aktivitesi saptanmadı. Üretilen etken mikroorganizmaların 10'unun (%83) duyarlı mikroorganizmalar olduğu

görüldü. Kültür pozitifliği saptanan olgular klinik olarak değerlendirildiğinde ise hastaların %91 inde Türk Toraks Derneği 2002 ve 2008 HGP uzlaşısı raporuna göre başlanabilecek ampirik tedavinin etki spektrumunun etken mikroorganizmaları kapsadığı görüldü. Çalışmamıza dahil olan Türk Toraks Derneği rehberine göre Grup 2 HGP olgularının klinik özelliklerine sahip olan 34 hasta içinde pnömoni açısından relaps ve mortalite oranı %6 (2/34) olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda pnömoni tedavisi ile kür oranı %74 (25/34), kısmi remisyon %17 (6/34) olarak saptandı.

Sonuç: Türk Toraks Derneği 2002 ve 2008 HGP tanı ve tedavi rehberinde belirtildiği üzere yüksek mortalite riski ve/veya ÇİD bakteri ile enfeksiyon olasılığı olmayan geç başlangıçlı Grup 2 HGP olgularında etken olduğu düşünülen duyarlı mikroorganizmalar ile çalışmamızda izole edilen mikroorganizmalar benzerdir. Bununla birlikte üretilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılığına bakıldığında, bu mikroorganizmaların yüksek oranda duyarlı bakteriler olduğu ve 2002 ve 2008 Türk Toraks Derneği HGP tanı ve tedavi rehberinde önerilen ampirik antibiyoterapi seçeneklerinin uygun bir başlangıç tedavisi olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Hastanede gelişen pnömoni, Mortalite riski, Çok ilaca direnç, Etken bakteriyel spektrum, Antibiyotik duyarlılığı

SUMMARY

BACTERIAL SPECTRUM AND ANTIBIOTICS SENSITIVITY IN PATIENTS WITH LATE ONSET HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA (HAP) WHICH HAVE NOT HIGH RISK OF INFECTION BY MULTI DRUG RESISTANCE MICROORGANISMS AND/OR INCREASED RISK OF MORTALITY, HAVE MILD-MODERATE CLINIC PRESENTATION

Introduction: Hospital-acquired pneumonia (HAP) is defined as pneumonia that occurs 48 hours or more after admission, which was not incubating at the time of admission. Microorganisms that may cause HAP vary by underlying comorbid diseases, risk factors and time of onset of pneumonia. While, pneumonia that occurs within the first 4 days of hospitalization is defined as early onset of HAP; pneumonia that occurs 5 or more days of hospitalization is defined as late onset of HAP. Common pathogens that may cause early onset HAP are *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*. While 55-85 % of all pathogens that may cause late onset HAP are gram negative bacilli such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Enterobacter* spp, *Klebsiella pneumoniae*, 20-30 % of these pathogens are gram positive coccus, particularly methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Late-onset HAP are more likely to be caused by multidrug-resistant (MDR) pathogens, and are associated with increased patient mortality and morbidity

Purpose: In this study, our aim is to determine bacterial spectrum and antibiotic sensitivity in patients with late onset HAP which have not high risk of infections by (MDR) microorganisms and/or increased risk of mortality, are mild-moderate in clinical severity and are classified as group 2 at consensus reports of Turkish Thorax Society in 2002 and 2008.

Method: According to the consensus reports of Turkish Thoracic Society in 2002 and 2008, classified as Group 2 patients with HAP were evaluated prospectively and retrospectively. They had APACHE II score less than 16 that was calculated within the first 24 hours of diagnosis. Before antibiotherapy, expectorant sputum, inducte sputum, blood and non broncoscopic endotracheal aspirate samples were taken from patients included. Qualitative culture of blood and sputum samples, quantitative culture of endotracheal aspirate sample were performed. Antibiotic sensitivite of microorganisms which growth in culture and which were accepted as agent was evaluated. Comparison between appropriate of antibiotherapy which were recommended by clinic approach and antibiotic sensitivite of microorganisms which growth in culture was performed. Clinical approach to treatment response in patients started empirical antibiotic therapy, treatment 3 and 7 days between the clinical pulmonary infection score (CPIS), PaO₂ / FiO₂, C reactive protein (CRP) values and clinical improvement in symptoms of pneumonia, microbiological eradication was assessed taking into account the criteria ensuring. As a result of treatment of pneumonia in terms of prognosis, full remission, treatment failure, relapse and death was recorded as.

Result: Thirty-nine patients with HAP were evaluated. 34 patients which have clinic feature of group 2 HAP were included in our study. 12 pathogen microorganisms were growth in culture of blood, sputum, tracheal aspirate samples of 11 patients. Gram negative bacilli were growth in all samples. Klebsiella pneumonia (25%), E. coli (25%), Pseudomonas aeruginosa (25%), Pseudomonas fluorescens (8.3%), H. Influenzae (8.3%) and Enterobacter spp (8.3%) as the causes of group 2 HAP were growth in quantitative and qualitative culture of samples. Both Klebsiella pneumonia and Enterobacter spp were growth in culture of sputum sample in one of 11 patients (9%). Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) activity was determined in one (33.3%) of E. Coli isolates, induced b-lactamase activity was determined in two (66.6%) of Pseudomonas aeruginosa isolates, induced beta-lactamase activity was determined in Enterobacter spp isolate (100%). We found that 10 (83.4%) of 12 pathogen microorganisms were not be MDR. In our study, mortality rate was found as 6% (2/34).

Conclusion: The microorganisms that isolated as causes of group 2 HAP in our study were similar to the microorganisms which had not high mortality risk and/or MDR and defined as causes of group 2 HAP according to the consensus reports of Turkish Thoracic Society in 2002 and 2008. Therefore, empirical antibiotherapy recommended for patients with group 2 HAP at the consensus report of Turkish Thoracic Society is appropriate as initial therapy

Key words: Hospital acquired pneumonia, Mortality risk, Multi drug resistance, Bacterial spectrum, Susceptibility to antibiotics

1.GİRİŞ VE AMAC:

Hastane enfeksiyonları içinde 2. sıklıkta görülen Hastanede Gelişen Pnömoni (HGP) yüksek mortalite ve morbidite oranı ile önemli bir medikal problemdir (1,2) . Uygun,hızlı ve yeterli ampirik antibiyoterapi HGP de mortaliteyi azaltan en önemli unsurlardan biridir (1,2) .

HGP için etken olan bakterilerin bir hastaneden diğerine, hastane içinde farklı bölgelerde ve farklı zaman periyodlarında değişkenlik gösterebildiği bilinmektedir, bu nedenle uygun ampirik tedavinin planlanabilmesi için lokal etken patojen dağılımı ve bu patojenlerin antibiyotik duyarlılık oranları önemlidir (1,2) .

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**" **başlangıçlı**, 5. gün ve sonrasında ortaya çıkanlar "**geç**" **başlangıçlı** pnömoniler olarak tanımlanırlar (1 -7) .

HGP de mortaliteyi arttıran ve çok ilaca dirençli (ÇİD) patojenlerle enfeksiyon riskini arttıran faktörler **EK.1 Tablo.1** de tanımlanmıştır (1,2,3,8-13) .

Mekanik ventilasyon uygulanmayan HGP olgularında etken spektrumu hakkında elde edilen veriler kısıtlıdır. 2000-2003 yılları arasında Kuzey Carolina Üniversitesinde yapılan sörveyans çalışmasında ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ve non-entübe HGP olgularında etken spektrumu karşılaştırılmıştır. Genel olarak bakteriyolojik etkenlerin MRSA, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, ve *K.pneumoniae* gibi ÇİD patojenleri de kapsayacak şekilde benzer olduğu görülmüştür. Buna karşın non-entübe HGP olgularında MRSA ve *K. pneumoniae* patojenlerinin VİP olgularına göre daha sık, VİP olgularında ise *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, ve *Acinetobacter* spp gibi dirençli gram (-) basillerin non-entübe HGP olgularına göre daha sık olarak etken patojen olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmaların sonucunda non-entübe HGP olgularında ÇİD patojenler için risk faktörlerinin, mekanik

ventilasyon uygulanan HGP olgularındaki ÇİD patojenler için bilinen risk faktörlerinden farklı olmadığı düşünülmüştür (1) .

HGP olguları ÇİD patojenler için risk faktörleri varlığı, klinik pnömoni şiddeti ve HGP 'nin erken-geç başlangıçlı olup olmamasına göre gruplara ayrıldığında, patojen etkenlerin farklı olduğu hipotezi genel olarak kabul görmektedir. Ancak 2002 ve 2008 Türk Toraks Derneği HGP tanı ve tedavi rehberinde Grup 2 olarak tanımlanan yani geç başlangıçlı fakat mortaliteyi arttıran risk faktörleri ve/veya ÇİD patojenler için risk faktörlerine sahip olmayan ve hafif-orta klinik şiddetteki HGP olgularında etken spektrumu hakkında çalışmalar ve kanıtlar sınırlıdır. Bu çalışmada amacımız, ÇİD mikroorganizmalarla enfeksiyon olasılığı ve/veya mortalite riski yüksek olmayan, hafif-orta klinik şiddetteki , geç başlangıçlı, Türk Toraks Derneği HGP uzlaşısı raporunda Grup 2 olarak sınıflandırılan HGP olgularındaki etken bakteriyel spektrumunu ve antibiyotik duyarlılık paternini belirlemek ve bu olgularda önerilen başlangıç ampirik antibiyoterapi uygunluğunu değerlendirmektir.

1.1.GENEL BİLGİLER:

1.1.1 Tanımlar

HGP, hastaneye yatışında inkübasyon döneminde olmayan ve yatıştan 48 saat geçtikten gelişen pnömoni olguları ile, hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanır (1,2,3,14) . CDC tarafından ise HGP, 1 yaşından büyük hastalarda aşağıdaki 2 kriterden en az birinin olması olarak tanımlanmıştır.

1.Solunum sistemi fizik muayenesinde raller veya plevral sıvı bulgusu ile yeni başlayan ya da karakteri değişen pürülan balgam, kan kültüründen organizma izole edilmesi, bronşiyal aspirasyon veya bronşiyal biyopsi veya transtrakeal aspirattan elde edilmiş örneklerde patojen izole edilmesi durumlarından enaz birinin olması.

2.Akciğer radyolojik değerlendirmesinde yeni veya progresif infiltrasyon,konsolidasyon,kavitasyon veya plevral efüzyon ile yeni başlayan ya da karakteri değişen pürülan balgam, kan kültüründen organizma izole edilmesi, bronşiyal aspirasyon veya bronşiyal biyopsi veya transtrakeal aspirattan elde edilmiş örneklerde patojen izole edilmesi, respiratuvar sekresyonlarda viral antijen ya da virüs saptanması, patojen için spesifik Ig M saptanması ya da patojene uyan Ig G titresinde enaz 4 kat artış olması durumlarından en az birininin olması.

Son zamanlarda HGP ile benzer temel tanı ve tedavi yaklaşımları uygulanan ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni (SBİP), hastanede gelişen trakeobronşit (HGTB), ventilatörle ilişkili trakeobronşit (VİTB) kavramları da tanımlanmıştır (1) .

VİP, entübasyon sırasında pnömoni olmadığı bilinen, invaziv mekanik ventilasyon desteği uygulanan hastalarda entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömoni olarak tanımlanır (1,12,14) . VİP tanısı için ATS kriterleri ise, 48 saatten uzun süredir mekanik ventilasyon uygulanan hastada; ateş (vücut sıcaklığında 1°C den fazla artış veya vücut sıcaklığının 38.3°C den fazla olması), lökositoz (%25 artış ya da lökosit sayısı > 10.0 × 10⁹/L olması), lökopeni (%25 azalma veya lökosit sayısı < 5.0 × 10⁹/L olması), pürülan trakeal sekresyon kriterlerinden en az ikisinin olması ve ek olarak akciğer radyolojik görüntülemesinde yeni veya ilerleyici infiltrat,plevral sıvı ve trakeal sekrettten aynı patojenin izole edilmesi,radyografik kavitasyon ,pnömoninin histopatolojik kanıtı ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısından elde edilen kültür pozitifliği(10000 cfu/ml den fazla üreme olması) kriterlerinden en az birinin olması olarak tanımlanmıştır (1,15) . Bu tanım kapsamında olmayan klinik olarak ciddi HGP nedeniyle invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalar da tanı ve tedavi açısından VİP gibi yönetilirler (1) .

Tanı ve tedavi yönetimi HGP gibi yapılması önerilen SBİP ile ilgili bilimsel veriler sınırlıdır. SBİP; son 90 gün içinde iki gün veya daha fazla hastanede yatma, kronik sağlık bakımı için uzun süreli bakım evinde kalma, antibiyotik ve kemoterapi dahil son günlerde evde infüzyon tedavisi alma, evde bası yarası bakımı yapılması,

son 30 gün içinde hemodiyaliz merkezine tedavi amaçlı devam etme, aile bireylerinde ÇİD bakteri infeksiyonu veya kolonizasyonu varlığı özelliklerinden en az birine sahip bireylerde gelişen pnömonidir (1) . SBİP hastalarının heterojen bir hasta grubu olduğu düşünülmektedir. Genellikle pnömoni etkeninin ÇİD patojenler olduğu hasta grubu yanında, monoterapi ya da toplumdaki edinilmiş pnömoni olgularında kullanılan antibiyotik rejimleri ile başarılı olarak tedavi edilmiş hasta grubunun da varlığı bu düşünceyi desteklemektedir (16) .

HGTB₂ 48-72 saatten uzun süredir hastanede yatan hastalarda; akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın başka nedenle açıklanamayan vücut ısısının >38°C, pürülan balgam, lökositoz ya da lökopeni kriterlerinden ikisinin olması olarak tanımlanmıştır (1). VİTB ise 48-72 saatten uzun süredir invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda; akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın başka nedenle açıklanamayan, vücut ısısının > 38°C , pürülan balgam, lökositoz ya da lökopeni kriterlerinden ikisinin olması olarak tanımlanmıştır (1). Pürülan trakeobronşit HGP ve VİP'yi taklit edebilir ve klinik sonuçlara olumlu etkisini kanıtlayan daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmasına rağmen antibiyoterapi gerektirebilir (1,17) .

VİP ve HGP tanısını koymak zordur, bununla birlikte tanıya yönelik özellikle invaziv teknikler olmak üzere tanısal testlerin rolü ve algoritması da tartışmalıdır (18) .

Amerika Birleşik Devletleri 'nde HGP, nozokomiyal enfeksiyonlar içinde 2. en sıklıkta görülen enfeksiyon şekli olup ve en yüksek mortaliteye sahip olanıdır. Kabaca her 1000 hastaneye yatan olgu için 6.1 (her 1000 hastane yatışında 5-10 arasında) görülme sıklığına sahiptir (1,2,3) . Türkiye'de yapılmış çalışmalar incelendiğinde ise HGP'nin dünyada olduğu gibi ülkemizde de hastane enfeksiyonları arasında 2. veya 3. sıklıkta olduğu görülmektedir.(22) Ülkemizde hastane enfeksiyonları içindeki HGP oranı % 11-30 arasında (ortalama %19) saptanmıştır (3) . Tüm yoğun bakım enfeksiyonlarının %25-30 kadarını oluşturan

HGP olgularının % 62.5 ' i ise yoğun bakım dışında gelişir. Yoğun bakımda gelişen HGP olgularının %86 'sını da VIP hastaları oluşturmaktadır (1,2,19) .

Hastane gelişen enfeksiyonlar arasında en sık mortalite nedeni pnömonilerdir. HGP ye atfedilebilecek mortalite oranının , VIP tanısı olan olgularda yapılan birkaç çalışma sonucunda kabaca %33-50 arasında olduğu bildirilmiştir (1) . Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise HGP olgularında mortalite oranının %30-87 arasında olduğu bildirilmiştir (3) . Bu mortalite oranı sadece pnömoniye bağlı mortaliteyi göstermemekle birlikte ülkemizde yapılan bir çalışmada yoğun bakım birimi hastalarında pnömoni gelişmesinin mortaliteyi 3 kat artırdığı gösterilmiştir (3). Bakteriemi gelişmesi durumunda, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. maltophilia* gibi bakterilerin etken olduğu HGP 'lerde , ileri yaşlı hastalarda (>60 yaş), uygunsuz antibiyoterapi alan hastalarda ve VIP olgularında direkt pnömoniye bağlı mortalite oranı daha da artmaktadır (1,3,20-22). HGP tanısının konulmasının zor olması, gereksiz antibiyotik kullanımına ve sonuç olarak ÇİD bakteri enfeksiyonu riski, antibiyoterapi yan etkilerine bağlı mortalite ve morbidite ve tedavi maliyetinde artışa neden olmaktadır (1-3,23). Sonuç olarak uygun ve en kısa sürede antibiyoterapi uygulanmadığında mortaliteyi, hastanede kalış süresini ve hastane maliyetlerini belirgin olarak arttırması nedeniyle HGP ön tanısı düşünüldüğünde, doğru tanıya ulaştıracak yöntemlerin yerinde ve zamanında kullanılması, sonuçlarının iyi değerlendirilmesi önemlidir (1-3).

1.1.2 Etiyoloji

HGP'de çoğunlukla hastaneye yatış sırasında hastanın orofarinksinde mevcut olan etkenler olabileceği gibi (primer endojen), hastaneye yatış sonrasında hastanın orofarinksinde kolonize olan dirençli hastane bakterileri de (sekonder endojen) olabilir. HGP'nin ekzojen kaynaklı etkenleri ise invaziv girişimler sırasında ya da hastane personeli aracılığı ile hastaya bulaştırılan hastane patojenleridir

HGP etiyojisinde yer alan mikroorganizmalar Kanada HGP ve VIP tanı ve tedavi rehberinde **Tablo 2 (EK.2)** deki gibi tanımlanmıştır.

Tablo 2 de belirtildiği üzere yaygın patojenler *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp* gibi Gram-negatif basillerdir. Ayrıca koma, kafa travması, influenza virus enfeksiyonu merkezi sinir sistemi cerrahisi uygulanması, diabetes mellitus, renal yetersizlik gibi risk faktörlerinin varlığında sıklığı artan *S.aureus* ve özellikle de metisilin rezistans *S.aureus* (MRSA) sık görülen etken olarak HGP olgularında dikkati çekmektedir (1,4).

HGP 'ye neden olan mikroorganizmalar, altta yatan hastalık, ÇİD etkenlerle enfeksiyon olasılığın arttıran risk faktörlerinin varlığı ve pnömoninin hastaneye kabulden sonra ortaya çıkış süresi ile değişebilmektedir. Erken başlangıçlı pnömonilerde temel etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*'tur. Geç başlangıçlı pnömonilerde ise etiyolojik patojen olarak %55-85 oranıyla ilk sıralarda *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* gibi Gram- negatif basiller dikkati çekerken, Gram- pozitif koklar ve özellikle de *S. aureus* olguların %20- 30' unda etken olarak görülmektedir (3). Ülkemizde yapılan sürveyans çalışma verilerine göre yoğun bakım enfeksiyonlarının yaklaşık %5-10' unda etken olduğu saptanan *S.aureus* suşlarının %60-95' inin metisiline dirençli suşlar tarafından oluşturulduğu saptanmıştır (3). Diğer gelişmekte olan ülkelerde de benzer sonuçlar söz konusudur. Kuzey Amerika ve Kanada da ,yoğun bakım üniteleri ve servislerde izolatlardan elde edilen MRSA oranı giderek artmaktadır, ayrıca VİP ve HGP gelişimi açısından sadece hastaneden edinilmiş MRSA değil, yüksek bulaş özelliği ile toplumdan edinilmiş MRSA potansiyeline karşı da dikkatli ve hazırlıklı olunmalıdır (2). MRSA ABD'inde yoğun bakım enfeksiyonlarının yarısından fazlasında etkendir (24,25).

HGP, SBİP ve VİP'lerde birden fazla etkenin sözkonusu olabileceği bilinmelidir (1-4). Polimikrobiyal enfeksiyonlar özellikle akut respiratuvar distress sendromlu (ARDS) HGP olgularında daha siktir (1,2). Özellikle orotrakeal yolla endotrakeal entübasyon uygulanan hastalarda ve ilk 5 günde gelişen VİP olgularında anaerop etkenler dikkati çekerken (3), su kaynaklarında *Legionella pneumophila* saptanan hastanelerde ayırıcı tanıda *Legionella* pnömonisi akla gelmelidir.

Ülkemizde de HGP etiolojisinde benzer etken dağılımı görülmektedir (3,25). Her hastanenin hatta hastane içindeki değişik birimlerin etken dağılımı açısından farklılık gösterebileceği bilinmelidir. Ayrıca direnç dağılımının da farklı olabileceği ve direnç dağılımı ve lokal etken dağılımının zamanla değişebileceği de unutulmamalıdır. Bu mikroorganizmaların antimikrobijallere direnç oranları ülkemizde yapılan çalışmalarda genel olarak yüksek bulunmuştur (3). *Candida* türleri ve *Aspergillus fumigatus* gibi fırsatçı patojenlerle oluşan HGP ; solid organ transplantasyonu yapılmış, immüsuprese veya nötropenik hastalarda daha sık, bu grup hastalar dışındaki olgularda ise nadir olarak görülebilir. Nötropenik hastalar dışında bronkoskopik veya non-bronkoskopik alt solunum yolu örneklerinde *Candida* spp. üremesi sıklıkla kolonizasyonu düşündürmelidir (26,27).

HGP ve VİP nedeni olan mikroorganizmaların virülans, mortalite ve antimikrobiyal direnç paternlerinden dolayı “ çekirdek patojen” kavramı düşünülmüştür. Çekirdek patojenler tüm HGP ve VİP olgularında olası potansiyel etkenlerdir. HGP ve VİP klinik şiddeti, erken ve geç başlangıç, ÇİD patojenler için risk faktörleri varlığı ve ek olarak immüsupresyon olası patojenlerin varlığını etkilemektedir (2,4,28). **Tablo 3 (EK.3)** de bu durum özetlenmiştir.

Benzer bir sınıflandırma da Türk Toraks Derneği HGP tanı ve tedavi rehberinde yapılmıştır. Türk Toraks Derneği'nin özellikle kanıt değeri yüksek ulusal sörveyans çalışmalarını değerlendirilmesiyle hazırladığı 2008 uzlaşi raporundaki sınıflama da ise HGP ve VİP olguları ; 4 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 5. 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 bulunanlarsa GRUP 3 olarak isimlendirilmişlerdir. Gruplara göre sık görülen etkenler **Tablo 4 (EK.4)** de belirtilmiştir (3). Türk Toraks Derneği HGP tanı ve tedavi rehberindeki sınıflandırma ve antibiyoterapi önerileri göz önünde bulundurulduğunda, gruplar arasında farklı etiolojik etkenlerin varlığı dikkati çekmektedir.

1.1.3 Risk faktörleri:

1.1.3.1 HGP' de mortaliteyi arttıran risk faktörleri (8-12,29-30)

HGP'nin uygun olmayan antibiyotikle tedavisi, önceden antibiyotik kullanımı, pnömoni gelişmeden önce hastanede yattığı süre veya yoğun bakımda kalma, uzamış mekanik ventilasyon (>7 gün), yüksek riskli patojenlerle enfeksiyon (örneğin *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *S. aureus*(metisiline dirençli) MRSA), Multilober ve/veya bilateral pulmoner infiltratlar, altta yatan hastalığın şiddeti, APACHE (Acute physiology and chronic health evaluation) II ve III skoru (29,30), ağır sepsis/ septik şok, multiorgan disfonksiyon sendromu (MODS) (Tablo 5) (EK.5) , İleri yaş >65 , solunum yetersizliğinin ağırlaşması (PaO₂/FiO₂< 240) (12) olarak özetlenebilir.

Acinetobacter spp nin mortaliteyi arttırdığına ilişkin yayınlar çelişkilidir.(3)

1.1.3.2 Yüksek mortalite riskli ÇİD bakterilerle HGP gelişimine yol açan faktörler (1,2,6,13)

ÇİD, HGP etiolojisinde önemli olan gram negatif basillerin, bu mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotik gruplarından 2 veya daha fazla gruptan antibiyotiğe karşı dirençli olması olarak tanımlanır. ÇİD gelişiminden sorumlu olabilecek risk faktörleri **Tablo.1 (EK.1)** da tanımlanmıştır (1,2,3,8-13,31).

1.1.4 Tanı:

HGP'ye klinik yaklaşım önemlidir, klinik yaklaşımda yeni gelişen semptom ve bulguların pnömoniyle ilgili olup olmadığının belirlenmesi, pnömoni saptanan olgularda etken patojenin tanımlanması ve pnömoninin klinik şiddetinin saptanması amaçlanır (1). Uygunsuz antibiyotik kullanımını azaltmak ve direnç gelişimini önlemek için tek başına klinik değerlendirme yeterli olmayabilir bu nedenle

klınısyenler tarafından invaziv teknikler dahil (örneğin bronkoalveoler lavaj vs.) tüm uygun yaklaşımlar değerlendirilmelidir (2). VİP ve HGP' nin ön tanısı klinik şüphe ve yeni ve/veya ilerleyici radyolojik infiltratların varlığına dayandırılır (2). HGP, VIP VE SBIP' ye klinik yaklaşımda tanısal amaçlı aşağıdaki kriterler önerilmektedir(1). Akciğer grafisinde **yeni ya da ilerleyici infiltrasyon** olan hastalarda; > 38 °C ateş, lökositoz ya da lökopeni, pürülan sekresyon ve oksijenizasyonda azalma klinik özelliklerinden 2 veya daha fazlası varsa HGP tanısı düşünölmelidir.

HGP ile ilgili sürveyans çalışmaları yapılırken, HGP tanısı için CDC kriterleri kullanılabilir (3,20).

HGP tanısı düşünölen hastalarda olası risk faktörlerini, klinik pnömoni şiddetini belirlemek ve uygun tanı ve tedavi yönetimini sağlamak için önemli olan ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve klinik bulgular değerlendirilmelidir. HGP tanısı düşünölen her hastaya ilk olarak posteroanterior ve eğer entübe hasta değilse lateral akciğer grafisi çekilmelidir (1,2). Plevral sıvı varlığı düşünölen olgularda toraks ultrasonografisi, nodüler lezyon, bronşektazi, kistik fibroz gibi akciğer hastalığı varlığında veya tedaviye yanıtız, tanı konulmakta zorluk olan olgularda ve yoğun bakım olgularında toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) uygun olabilir. Bununla birlikte mekanik ventilasyon uygulanan hastalardaki pnömoni tanısı ve ayırıcı tanısında,ve ARDS ve komplikasyonların değerlendirilmesinde BT yararlı olabilir (1,3).

VİP' nin tanısı için uygun stratejisi açısından tam bir görüş birliği yoktur. HGP tanısı için kullanılan dört ölçüt birlikte bulunduğu zaman özgülük yüksektir; fakat duyarlılık %50' nin altına düşebilir. Klinik ve radyolojik olarak VİP tanısı konulan olguların %29-62' sinde yapılan otopsi çalışmaları sonucunda yanlış tanı konulduğu saptanmıştır (3,18). Ayırıcı tanısında nonenfeksiyöz nedenlerin önemli oranda olduğu VİP 'de ek tanı yöntemlerine sıklıkla gereksinim duyulmaktadır (3).

Sonuç olarak HGP ve VİP tanısı sensitif ve spesifik değildir (2). Özellikle VİP düşünülen hastalarda klinik pulmoner enfeksiyon skoru (CPIS) tanının sensitivite ve spesifitesini arttırmak için kullanılabilir (**Tablo 6**) (**EK.6**) (32). VİP ön tanısı düşünülen hastalarda tanıda CPIS ' nun 6 nın üzerinde olması pnömoni tanısı olasılığını güçlendirir. Ancak CPIS 'nun asıl kullanım alanı tedavi uygunluğunun ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi aşamasındadır (3,12).

HGP' de arteriyel kan gazı değerlendirilmesi veya pulse oksimetre ile arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂) izlemi klinik pnömoni tanısında ve izleminde önemlidir (1-3). Etiyolojik etkeni belirlemek için ilk aşamada balgam, plevra sıvısı, derin trakeal aspirasyon örnekleri ve özellikle VİP ön tanısı olan tüm hastalarda olmak üzere 30-60 dk arayla, iki ayrı odaktan , iki kez kan kültürü alınmalıdır. Pnömoni ile birlikte olan bakteriyemi saptanırsa pnömoniyeye bağlı komplikasyon olasılığının yüksek olduğu düşünülmelidir. Kan kültür pozitifliği saptanırsa ayırıcı tanıda başka enfeksiyon odağı ekarte edilmelidir. Diğer mikroorganizmalar için tanısal değeri sınırlı olsa da balgamın direkt bakışı ve kültür incelemeleri Mycobacterium tuberculosis ve Legionella spp. gibi mikroorganizmalar için güvenilir sonuç sağlayabilir. Masif veya toksik plevral sıvı varsa rutin biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkikler yapılmalıdır (1,3).

Solunum yolu örneklerinin niteliği önemli olduğu için solunum yolu örneklerinin kalitesinin değerlendirilmesinde Q skoru kullanılabilir. Endotrakeal sekresyonların kalitatif kültürleri sıklıkla invaziv testler yerine kullanılır, kalitatif kültürler invaziv testler aracılığıyla bulunan patojenleri belirlediği için yüksek sensitiviteye sahiptir,fakat bu testler patojenik olmayan mikroorganizmaları da belirlediği için pozitif prediktif değeri düşüktür, ancak eğer kültürler negatif sonuçlanırsa ve hasta antibiyoterapi almadıysa VİP tanısı için sonuçlar değerli olabilir (2). Etiyolojik ajanlar endotrakeal aspiratın semikantitatif/kantitatif ya da balgamın başlangıç mikroskopik değerlendirmesi ile tanımlanır. Kolonizasyon ile kontaminasyon ayırımını yapabilmek için elde edilen kantitatif kültürlerde bakteri üremesi açısından anlamlı bir eşik değeri olduğu kabul edilir. Balgam veya endotrakeal aspiratın gram boyalı incelemesinde polimorf nüveli lökosit, makrofaj ve

bakterilerin varlığı, kültürde üretilen mikroorganizmanın etken olarak kabul edilmesini destekler. HGP tanısı için alt solunum yolu örneklerinin gram boyamasının değerinin araştırıldığı bir çalışmada mekanik ventile edilen HGP 'li hastalarda korunmuş teleskopik katater (PTC) ve endotrakeal aspirasyon (EA) yoluyla örnekler toplanmış. Klinik ve radyolojik olarak HGP düşünülen ve antibiyoterapi öncesi PTC ile toplanılan örneklerin kültürlerinde 1000 cfu/ml ve üzerinde üremesi olan hastalarda klinik olarak HGP tanısı konulmuş. HGP tanısı konulan olgular için EA ve PTC yoluyla alt solunum yolları örneklerinin gram değerlendirmesinin sensitivitesi sırasıyla %89 ve %67, spesifiteleri ise sırasıyla %62 ve %95 bulunmuştur (2,33). Klinik ve mikrobiyolojik yaklaşımda önemli bir sonuç ise son 72 saatte antibiyoterapi değişikliği yapılmayan hastalarda trakeal aspiratta bakteri ve inflamatuvar hücre görülmemesinin güçlü negatif prediktif değere sahip olmasıdır (1,2) Bununla birlikte nötropenik hastalarda ve *Legionella* enfeksiyonlarında nötrofil sayısı az olabileceği unutulmamalıdır (1,34).

Klinik olarak HGP düşünülmeyen olgularda enfeksiyon işareti olmayan tanısal değerlendirme ve antibiyoterapi gerektirmeyen trakeal kolonizasyon nedeni ile, endotrakeal aspirasyon örneklerinin gram boyaması ve basit kültürleri ile elde edilen sonuçların güvenilirliği düşüktür (1). Bu nedenle kolonizasyon ve enfeksiyon ayırımı yapabilmek açısından kantitatif kültür yapılabilirse 10^5 - 10^6 koloni/ml eşik değer üzerindeki üremeler anlamlı kabul edilmeli ve bu eşik değerlerin üzerindeki üremeler enfeksiyon lehine yorumlanmalıdır (3,34,35). Kalitatif kültürlerin pozitif prediktif değeri düşükken negatif prediktif değeri yüksek olduğu için, antibiyotik tedavisi almayan bir hastada üremenin olmaması stafilokok enfeksiyonlarını ekarte edebilir (18). *Legionella* pnömonisi şüphesi olan olgularda ise serolojik tanı ve idrarda antijen aranması yöntemleri kullanılmalıdır. (3)

HGP' ye mikrobiyolojik tanısal yaklaşımda kullanılan nonbronkoskopik ya da bronkoskopik teleskopik kateter ile korunmuş bronkoalveoler lavaj (BAL), standart BAL, mini BAL, korunmuş fırça yöntemi (PSB), kantitatif endotrakeal aspirasyon , transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİİAB) ve akciğer biyopsisi (VATS ya da torakotomi ile) gibi invaziv yöntemlerin tanısal algoritmdaki önemi ve uygulama

zamanı tartışmalıdır. Bu yöntemlerle elde edilen örneklerin kantitatif kültür sonuçları her ne kadar aspiratın bakteriyel yükü, mekanik ventilasyon süresi ve önceki antibiyotik uygulamasına bağımlı olsa da VİP olgularında kullanışlı olabilir (1,2,3) .

Erken başlangıçlı, orta – hafif klinik şiddeti olan HGP'lerde morbiditeyi artırması nedeni ile invaziv tanı girişimlerinin kullanılmasından kaçınılmalıdır. Buna karşın geç başlangıçlı klinik olarak şiddetli HGP olgularında ve özellikle VİP' de risk/ yarar oranı değerlendirilerek invaziv tanı girişimleri kullanılabilirler. Ayrıca klinik yaklaşım ve invaziv olmayan tanısal yöntemler değerlendirilerek başlanan ampirik tedavi ile klinik başarı elde edilemeyen olgularda, invaziv tanı yöntemlerine başvurulabilir. Bu yöntemlerle elde edilen materyaller 1/2 saat içerisinde laboratuvara ulaşmalı, ve en kısa zamanda Gram boyaması, kültür ve/veya kantitatif kültürleri yapılmalıdır. PSB ve BAL'ın kantitatif kültürlerinde sırasıyla 10^3 ve 10^4 cfu/mL üzerindeki değerler anlamlı kabul edilmelidir. Bu eşik değerlere göre PSB ve BAL yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %91- %78 ve %82- %84 olarak bildirilmektedir.. Maliyet / yarar oranıyla değerlendirildiğinde standart BAL PSB ' ye göre öncelikle tercih edilmelidir (36-41). PSB özellikle VİP tanısında sensitivitesinden çok spesifitesi ile dikkat çekmektedir (2).

Antibiyotik tedavisi altındaki bir hastada, PSB için kullanılan eşik değerler gerçek bir HGP olgusunun saptanmasını engelleyebilir (2). Yanlış negatif kantitatif kültür sonuçlarının major nedeni yeni başlanılan ya da değişiklik yapılan antibiyoterapidir. Bu nedenle ideal kültür herhangi bir antibiyotik manipülasyonu yapılmadan önce alınmalıdır. Bununla birlikte enfeksiyonun erken evresinde bazı pnömonili hastalarda antibiyoterapi kullanımı olmaksızın kantitatif kültürlerde eşik değerinin altında üreme saptanabileceği bildirilmiştir (2,33) Solunum yolu sekresyonlarında hücre içi bakteri varlığı değerlendirilebilir. BAL'da hücre içi bakteri görülmesi özgüllüğü artıran (%87-100) bir bulgu olmasına rağmen duyarlılığı (%37-100) oldukça değişkendir (18).

Birbirlerine klinik olarak üstünlüğü kanıtlanmamış olan bu invaziv testlerin kullanımının VİP tanısını konfirme etmediği zamanlarda antibiyoterapinin

kesilmesinin VİP rekürens olasılığını ve mortalitesini arttırmadığı öne sürülmüştür (42) , ve VİP şüphesi olan hastalarda klinik yaklaşımla karşılaştırıldığında 14. günde mortaliteyi daha belirgin olarak azalttığı kanıtlanmış (43), MODS gelişimi ve antibiyotik kullanımını azalttığı (55,56) öne sürülmüş olsa da klinik sonuçları düzelttiği kanıtlanamamıştır. (2) Klinik yaklaşımı tamamlayan solunum sistemi örneklerinin non invaziv kantitatif kültürleri uygun antibiyoterapi seçimi açısından yeterlidir. Bu nedenle immünyetmezlikli hastalar dışında bu invaziv tekniklerin rutin kullanımı önerilmez. (2)

Sonuç olarak HGP ve VİP yönetimi için klinik ve mikrobiyolojik yaklaşımın kombine edildiği bir stratejinin kullanımı uygun gibi görünmektedir. HGP ve VİP klinik şüphesi olan yani $> 38^{\circ}\text{C}$ ateş, lökositoz ya da lökopeni, pürülan trakeal sekresyon, oksijenizasyonda azalma kriterlerinden iki veya daha fazlasını karşılayan her olguda mutlaka akciğer grafisi uygulanmalıdır. Eğer akciğer radyolojik görüntülemesinde yeni veya ilerleyici alveoler infiltrasyon ve/veya hava bronkogramı kanıtı yoksa, önerilen hastanın yakın izlemi ve pnömoni dışında varolan tabloyu açıklayabilecek diğer olası nedenlerin değerlendirilmesidir. Eğer akciğer radyolojik görüntülemesinde yeni veya ilerleyici alveoler infiltrasyon ve/veya hava bronkogramı kanıtı varsa klinik pulmoner enfeksiyon skoru (KPİS) hesaplanması, KPİS 6 'nın üzerinde ise kantitatif değerlendirme amaçlı trakeobronşiyal sekretuar örnekler elde edilmeye çalışılması, trakeobronşiyal sekretuar örneklerin güvenilir gram boyaması ile değerlendirmesinde mikroorganizma ve inflamatuvar hücre görülürse gram boyama sonuçları ve lokal epidemiyolojik verilere dayanarak ampirik antibiyoterapi başlanması önerilmektedir. Eğer bu aşamada trakeobronşiyal sekretuar örnekler elde edilemez veya trakeobronşiyal sekretuar örneklerin güvenilir gram boyaması ile değerlendirmesinde mikroorganizma ve inflamatuvar hücre görülmezse, yine tedavi başlanması, ancak günlük KPİS hesaplanması önerilmektedir. Kanıt düzeyi yüksek olarak 3 gün sonunda KPİS 6 ve altında olursa tedavi sonlandırılması, 3 gün sonunda KPİS >6 olursa tedavinin devamı önerilmektedir. HGP klinik şüphesi olan mekanik olarak ventile edilmeyen ve KPİS 6 nın altında olan veya HGP klinik şüphesi olan mekanik olarak ventile edilen

ve KPİS 4 ile 6 arasında olan hastalarda da hastalık mortalitesi nedeniyle tedavi başlanması ve 3 gün sonunda KPİS 6 ve altında olursa tedavi sonlandırılması, 3 gün sonunda KPİS >6 olursa tedavinin devamı önerilmektedir. Son olarak HGP klinik şüphesi olan mekanik olarak ventile edilen ve KPİS 4 ve altında olan hastalarda ise eğer tedavi başlanmışsa kesilmesi önerilmektedir (2,44)

2. GEREÇ VE YÖNTEM:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 01.11.2008 ve 01.12.2009 tarihleri arasında, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım ve Dahili Bilimler Yoğun Bakım birimleri dışındaki servislerde hospitalize edilen ve geç başlangıçlı HGP klinik tanısı düşünülen ve mekanik ventilasyon uygulanmayan hastalar prospektif ve retrospektif olarak değerlendirildi.

Klinik semptom ve bulgularla geç başlangıçlı HGP düşünülen mekanik olarak ventile edilmeyen tüm hastalara posteroanterior akciğer grafisi çekildi. Akciğer grafisinde yeni ya da ilerleyici infiltrasyon olan ve $>38^{\circ}\text{C}$ ateş, lökositoz ya da lökopeni, oksijenizasyonda azalma, pürülan sekresyon klinik kriterlerinden 2 veya daha fazlasına sahip olan hastalarda HGP ön tanısı düşünüldü.

HGP tanısı düşünülen hastalarda özellikle ÇİD patojenlerin etken olma olasılığı ve yüksek mortalite riskini değerlendirmek amacıyla ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene uygulandı. İmmünsupressif hastalık ve/veya tedavi öyküsü, son 3 ay içinde 7 günden uzun süreli, geniş spektrumlu antibiyoterapi öyküsü, aile bireyleri arasında ÇİD patojenlerle ile kolonize ya da enfekte birey varlığı olan, HGP tanısı konulduğunda 24 saat içerisinde hesaplanan APACHE II skoru >15 olan ve ve SBİP kriterlerine sahip olan hastalar ÇİD patojenlerle ve/veya mortalite riski yüksek pnömoni olasılığı nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. HGP ön tanısı düşünülen hastalarda tanının sensitivitesi ve spesifitesini arttırmak için klinik pulmoner infeksiyon skoru tanı anında ve tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla antibiyoterapi başladıktan sonra 3. ve 7. günler arasında hesaplandı. Yüksek mortalite riskinin tahmin edebilmek amacıyla tüm hastalarda tanı anında APACHE II skoru hesaplandı ve APACHE II skorunun 15'in üzerinde olmasının yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğu kabul edildi.

HGP'ye klinik yaklaşımla kombine etmek ve etiyolojik patojenleri tanımlamak için alt solunum yolu sekretuar örnekleri elde edildi. Bu amaçla mümkün olduğunca antibiyoterapi öncesinde elde edilecek şekilde ilk aşamada tüm hastalardan nitelikli

balgam örneği ve/veya endotrakeal aspirat örneklerinin gram değerlendirmesi ve kültürleri yapıldı. Balgam ekspektore edemeyen olgularda, eğer hastada ağır kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) öyküsü veya astım atak öyküsü yoksa %3 NaCl solüsyonu ultrasonik nebulizatör aracılığıyla 5-10 arasında nebulize ettirilerek indükte balgam elde edildi, ya da nonbronkoskopik endotrakeal aspirasyon uygulandı. Komorbid hastalık olarak astım ya da KOAH tanısı olan ve güvenle indükte balgam uygulanabilecek hastalarda işlem öncesi 1 puf (200 mcg) salbutamol uygulaması yapıldı. Balgam kültürü alınmadan önce hastalara balgam ile tükürük arasındaki fark anlatıldı, protez varsa önce hastaya protezin çıkarılması söylendi ve dişlerini fırçaladıktan sonra su ile ağzını çalkalaması ve gargara yapması söylendi. Çıkarılan balgam hemen steril kaba alınarak laboratuvara gönderildi. Alt solunum yolları örnekleri dışında ateş olsun ya da olmasın HGP tanısı düşünülen hastalardan 30-60 dakika ara ile 2 ayrı odaktan kan kültürü alındı, masif plevral efüzyon ya da toksik görünümde plevral efüzyon varlığında plevral sıvı ile ilgili rutin biyokimyasal ve mikrobiyolojik incelemeler yapıldı.

Solunum yolu örneklerinin kalitesinin değerlendirilmesinde Q skoru (**EK.10**) kullanıldı. Direkt bakısı anlamlı olan balgam örnekleri, kan ve plevral sıvı örneklerinin elde edilmesi kolay,ucuz ve invaziv yöntemlerle saptanan etkenleri belirleme açısından yüksek sensitiviteye sahip olan kalitatif kültürleri yapıldı.. Bu amaçla elde edilen bu örneklerden kanlı agar,çikolata agar ve EMB (Eosin Methylene-blue) laktoz agar besiyerlerine tek koloni ekimi yapıldı,kanlı agar ve EMB besiyerlerine ekim yapılan örnekler normal etüvde bekletilirken, Haemophilus açısından çikolata agar besiyerine ekim yapılan örnekler %5-10 CO₂ li ortamda bekletildi. Kalitatif sonuçlar açısından ilk değerlendirme ekim yapıldıktan 24 saat sonra, 2. değerlendirme 48 saat sonra yapıldı, direkt bakısı anlamlı olanlarda 48. saatte üreme olmasa da üreme açısından değerlendirme süresi uzatıldı. Üreme açısından koloni morfolojisi ve makroskopik olarak değerlendirme yapıldı. Şüpheli kolonilerin gram preparatları hazırlandı. Predominant üreme; 3. ekim çizgisinde 5 koloni ve üzerinde üremeler olarak kabul edildi. Elde edilen nonbronkoskopik endotrakeal aspirasyon örneklerinin ise kantitatif kültürleri yapıldı Nonbronkoskopik endotrakeal aspirasyon örneklerinin kantitatif kültürlerinde kolonizasyon ve

enfeksiyon ayrımı açısından 100000 koloni/ml ve üzerindeki üremeler enfeksiyon lehine anlamlı kabul edildi.

Kantitatif ve kalitatif kültür sonuçları ile direkt bakıda değerlendirilen bakteri morfolojisi karşılaştırıldı. Gram değerlendirmede saptanan etken morfolojisi ile uyumlu kültürde üreme olursa üreyen mikroorganizma etken kabul edildi. Kan kültür üremesi pozitif olan hastalarda üreyen mikroorganizmanın pnömoni etkeni kabul edilmesi için diğer olası enfeksiyon odakları ekarte edildi. Kültürde üreyen ve etken kabul edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılığı değerlendirildi. Klinik yaklaşımla başlanılan ampirik antibiyoterapinin uygunluğu ve üreyen etkenin antibiyotik duyarlılığı karşılaştırıldı. İki den daha fazla antibiyotik grubuna dirençli olan mikroorganizmalar ÇİD olarak kabul edildi.

HGP tanısı düşünülen tüm hastalara en kısa sürede uygun ampirik antibiyoterapi başlandı. Antibiyoterapi mikrobiyolojik tanıya yönelik olarak elde edilen örneklerin kalitatif ve kantitatif kültür sonuçlarına göre tedavi spektrumu daraltıldı. Tedavi başlangıcında ve tedavinin 3. ve 7. günleri arasında KPİS hesaplandı ve CRP değerlendirildi, KPİS ' nun 6 dan küçük olması ve izlemde bu şekilde devam etmesi, CRP de tedavi ile %40 dan fazla azalma olması tedaviye yanıtta iyi prognostik kriter olarak kabul edildi. Uygulanan tedavi sonucunda pnömoni açısından prognoz değerlendirildi. Tedaviye yanıt klinik, laboratuvar , radyolojik değerlendirme ile tam remisyon,kısmi remisyon, relaps ve ölüm olarak kaydedildi..

3.BULGULAR:

Çalışma süresince çalışma kriterlerine ve Türk Toraks Derneği 2002 ve 2008 HGP tanı ve tedavi rehberinde tanımlanan sınıflandırmaya uygun şekilde Grup 2 HGP tanısı konan toplam 40 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların 4 tanesinde özellikle uygun solunumsal örnekler olmak üzere yeterli veriye ulaşılamadığından ve kan kültür pozitifliği saptanan 1 hasta ise tekrar incelendiğinde SBİP olarak değerlendirildiğinden, bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Böylece çalışmaya 11 (%32.3) 'inde etken patojen olarak kabul edilen mikroorganizma üremesi olan toplam 34 hasta incelenmiş oldu. Kültür pozitifliği saptanan hastaların kültür sonuçları **Tablo 7 (EK.7)** ve **Tablo 8 (EK.8)** de özetlenmiştir.

Çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların ortalama yaşı 64 idi. Hastaneye yatış ile pnömoni ortaya çıkışı arasındaki sürenin ortalama 9 gün olduğu görüldü. Hastaların %76.4 'ünde cerrahi servislerde, %23.7 'si medikal servislerde yatıyorken pnömoni tanısı konuldu.

Kan, plevral ve alt solunum yolu örneklerinin noninvaziv olarak elde edilen kantitatif ve kalitatif kültürleri sonucunda 11(%32.3) hastada 12 etken mikroorganizma üremesi saptandı. Bu 11 hastanın 5 tanesinde balgam kalitatif kültürlerinde, 4 tanesinde kan kalitatif kültürlerinde ve 2 tanesinde ise trakeal sekret kantitatif kültürlerinde mikroorganizmalar üredi.

Üreyen etkenlerin tamamının gram negatif basiller olduğu görüldü. Etken olarak saptanan toplam 12 mikroorganizmanın 3 'ünün (%25) *Klebsiella pneumonia*, 3 'ünün (%25) *E. coli*, 3 'ünün (%25) *Pseudomonas aeruginosa*, 1 'inin (%8.3) *Pseudomonas fluorescens*, 1 'inin (%8.3) *H. influenzae* ve 1 'inin (%8.3) *Enterobacter spp* olduğu görüldü. *Klebsiella pneumonia* tüm olgularda balgam ve trakeal sekret kültürlerinden elde edilirken, *E. coli* 2 olguda kan kültüründen ve 1 olguda balgam kültüründen, *Pseudomonas fluorescens* kan kültüründen, *Pseudomonas aeruginosa* 1 olguda kan, 1 olguda indükte balgam ve 1 olguda trakeal sekret kültüründen ve *Enterobacter spp* balgam kültüründen izole edildi. 1 hastada

balgam kültüründe hem *Enterobacter spp* hem de *Klebsiella pneumonia* etken olarak izole edildi.

Etken mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç gelişiminden sorumlu olabilecek özelliklerine bakıldığında ise; *E. coli* izolatlarından birinin (%33.3) ESBL (Extended spectrum beta-lactamase) enzim aktivitesi, *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarından ikisinin (%66.6) ve bir (%100) *Enterobacter spp* izolatının indüklenebilir beta-laktamaz enzim aktivitesi gösterdiği saptandı. Üretilen diğer mikroorganizmalarda indüklenebilir beta-laktamaz aktivitesi veya ESBL (+) olması gibi direnç gelişiminden sorumlu olabilecek enzim aktivitesi saptanmadı. . Üretilen etken mikroorganizmaların 10 (%83.3) unda ikiden daha fazla antibiyotik grubundan antibiyotiğe direnç olmadığı görüldü.

Kültür pozitifliği saptanan olgular klinik olarak değerlendirildiğinde ise tüm hastalarda ampirik olarak başlanılan tedavi seçeneklerinin etken mikroorganizmayı kapsadığı görüldü.. Bununla birlikte hekimler tarafından hastalarda başlanılan ampirik antibiyotik tedavi spektrumunun genişliğinin gereğinden fazla olduğu, kombine antibiyoterapi tercih edildiği ve Türk Toraks Derneği HGP tanı ve tedavi rehberindeki tedavi önerilerine genellikle uyulmadığı görüldü. Etken patojen saptanan hastaların birinde (%2.9) tedavi yanıtını değerlendirmek açısından veri toplanılmadan taburculuk yapıldığı için pnömoni klinik sonucu saptanamadı. Duyarlı mikroorganizmanın etken olduğu bir ve dirençli mikroorganizmanın etken olduğu bir hastada olmak üzere toplamda iki (%6) hastada başlanılan ampirik antibiyoterapilere klinik yanıt alınmadı ve pnömoni relaps ve ölümle sonuçlandı. Diğer tüm etken patojen saptanan Grup 2 HGP olgularında ampirik olarak başlanılan pnömoni tedavisine iyi prognostik yanıt alındı.

Çalışmada değerlendirilen başlangıçta etken mikroorganizma saptanamayan ancak ampirik tedaviye geç yanıt alınan bir (%3) olgu görüldü. Bu olguda noninvaziv örnekler alınarak ampirik tedavi başlandı, ve klinik yaklaşımla yönetilen hastada başlangıç ampirik tedaviye yanıt alınamaması nedeniyle invaziv bronkoskopik yöntemlerle örnek elde edildi. Antibiyoterapi altında uygulanan invaziv

bronkoskopik alt solunum yolu örneklemeleri sonucunda etken patojen üretilemeyen hastada bakılan serum serolojik antijen ve antikor testlerinde akut enfeksiyonla uyumlu olacak şekilde *Camphylobacter* Ig G 1/512 titrede pozitif ve anti-mikoplazma IgM pozitif saptandı ve uzun süreli meropenem, siprofloksasin uzun süreli tedavisiyle hastada klinik yanıt alındı.

Etken patojen izole edilemeyen Grup 2 HGP olguları uygulanan antibiyoterapinin etki spektrumu açısından değerlendirildiğinde hastaların tamamına yakınında meropenem,sefaperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam ile florokinolon veya aminoglikozid kombinasyon tedavisi kullanıldığı saptandı. Bu şekilde antipseudomonal geniş spektrumlu kombine ampirik antibiyoterapi uygulanan 34 Grup 2 HGP 'li olgunun 25 (%73.5)' ünde klinik ve radyolojik değerlendirme sonucunda pnömoni açısından kür sağlandı, 6 (%17.6) hastada ampirik antibiyoterapiye tedavinin 3.-7. günleri arasında kısmi yanıt elde edildi.

Çalışmamıza dahil olan Türk Toraks Derneği rehberine göre Grup 2 HGP olgularının klinik özelliklerine sahip olan 34 hastada, mortalite oranı %6 olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda pnömoni tedavisi ile kür oranı %73.5 , kısmi remisyon %17.6 olarak saptandı.

4.TARTIŞMA:..

HGP olguları ÇİD patojenler için risk faktörleri varlığı, klinik pnömoni şiddeti ve HGP ‘nin erken-geç başlangıçlı olup olmamasına göre gruplara ayrıldığında, patojen etkenlerin farklı olduğu hipotezi genel olarak kabul görmektedir (1,2). Ancak 2002 ve 2008 Türk Toraks Derneği HGP tanı ve tedavi rehberinde Grup 2 olarak tanımlanan, geç başlangıçlı, mortaliteyi arttıran risk faktörleri ve/veya ÇİD patojenler için risk faktörlerine sahip olmayan, hafif-orta klinik şiddetteki pnömoni olgularında etken spektrumu hakkında çalışmalar ve kanıtlar sınırlıdır.

HGP olgularında etken saptamaya yönelik bakteriyolojik analizler, genellikle VİP hastalarında veya invaziv mekanik ventilasyon uygulananlarda, invaziv yöntemlerle elde edilen alt solunum yolu örneklerinin kantitatif kültürleri ile yapılmaktadır. HGP ‘nin mikrobiyolojik tanısı ekspektore balgam, endotrakeal aspirasyon, korunmuş fırça yöntemi (PSB), BAL örneklerinin tek başına ya da kan kültürleri ile kombine değerlendirilmesiyle konulur. Genellikle HGP ve VİP olgularının bakteriyolojisi benzerdir. HGP ve VİP ‘nin etiolojisine yönelik kesin veriler, mikrobiyolojik tanı için altın standardın yokluğu sebebiyle kısıtlı olsa da, HGP ‘nin mikrobiyolojik nedenleri, Kanada Toraks Derneği ‘nin 2008 yılında yayınladığı yetişkin hastalarda HGP ve VİP yönetimi için klinik pratik rehberde **Tablo.2 (EK.2)** de olduğu gibi belirtilmiştir (2) .

Tablo.2 (EK.2) de belirtildiği üzere yaygın patojenler *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Acinetobacter* spp gibi Gram-negatif basillerdir. HGP ve VİP hastalarında bakteriyolojik etkenler genel olarak benzer olsa da, özellikle *Acinetobacter* spp ve *Stenotrophomonas maltophilia* VİP hastalarında predominant olarak bulunmuştur. HGP ve VİP olgularında yapılan bakteriyolojik analizler, hastaların % 35-80 ‘nin Gram negatif basiller, %9-46 sının Gram pozitif koklar ve % 0-54 ‘nün anaeroblar ile enfekte olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar hastaların % 9-80 ‘inin polimikrobiyal enfeksiyona sahip olduğunu, hastaların % 2-54 ‘ünde ise mikrobiyolojik etken saptanamadığını raporlamıştır (2).

Amerikan Toraks Derneği 'nin 2005 yılında yayınladığı HGP, VİP, SBİP tanı ve tedavi yönetimi rehberinde HGP olgularında yaygın patojenler *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter spp* gibi gram negatif basiller, Gram pozitif koklardan özellikle metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ,ve anaerob bakteriler olarak belirtilmiştir (1). Türk Toraks Derneği 2008 HGP rehberinde geç başlangıçlı HGP olgularında % 55-85 oranıyla *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* gibi Gram- negatif etkenlerin en sık olarak izole edildiği, gram pozitif koklardan önemli bir kısmı metisiline dirençli izolatlar olan *Staphylococcus aureus* % 20-30 oranında etken olduğu belirtilmiştir (3), ancak geç başlangıçlı Grup 2 ve Grup 3 HGP olgularında etken spektrumu ve antibiyotik duyarlılığının farklılık gösterdiği bildirilmiştir (3).

Kanada Toraks Derneği ' nin 2008 yılında yayınladığı yetişkin hastalarda HGP ve VİP yönetimi için klinik pratik rehberinde etken mikroorganizmaların başlıca virülansı dikkate alınarak yapılan sınıflandırmada Grup 1 HGP ve Grup 4 VİP olarak tanımlanan erken başlangıçlı HGP ' si olan ve son 3 ay içerisinde geniş spektrumlu antibiyoterapi almamış, endotrakeal entübasyon uygulanmayan, hipotansiyon, sepsis sendromu, hızlı ilerleyici infiltrasyon ve end-organ disfonksiyonu olmayan hastalarda olası patojenlerin *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus species*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter spp.*, *Escherichiacoli*, *Klebsiella species*, *Proteus species*, *Serratia marcescens* and metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* olduğu kabul edilmiştir. Aynı sınıflandırmada Grup 2 olarak belirtilen geç başlangıçlı HGP ' si olan ve son 3 ay içerisinde geniş spektrumlu antibiyoterapi almış olan, endotrakeal entübasyon uygulanmayan, hipotansiyon, sepsis sendromu, hızlı ilerleyici infiltrasyon ve end-organ disfonksiyonu olmayan hastalarda Grup 1 deki etken mikroorganizmalara ek olarak metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ve *P. Aeruginosa* ' nın olası etken patojen olduğu belirtilmiştir (2) .

Özellikle güncel Amerikan Toraks Derneği ve Kanada Toraks Derneği HGP tanı ve tedavi rehberlerinde geç başlangıçlı HGP olgularında olası etken

mikroorganizmaların (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *S. maltophilia*, MRSA) genellikle ÇİD patojenler olduğu bildirilmiştir (1,2).

Çalışmamıza dahil edilen 34 hastanın 11 (%32.3) inde toplam 12 etken mikroorganizma balgam, indükte balgam, kan ve endotrakeal sekret kültürlerinde üretildi. Çalışmamızda, Grup 2 olarak sınıflandırılan olgularda HGP nedeni olarak saptanan *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *H.influenzae*, *Enterobacter spp* izolatlarının, Türk Toraks Derneği rehberine göre Grup 2 HGP etken patojenleri ve literatürdeki HGP olgularında etken saptamaya yönelik bakteriyolojik analizlerin sonuçları ile benzer olduğu görüldü (1-3,25). Ancak literatürden farklı olarak olgularımızın hiçbirinde *Staphylococcus aureus* , *S. Pneumoniae*, *M.catarrhalis* üremesi olmadı. Ayrıca ampirik başlanılan antibiyoterapiye klinik yanıt alınamayan ve bu nedenle ayırıcı tanı ve etiyolojik etken saptanmasına yönelik olarak antibiyoterapi devam ederken invaziv bronkoskopik örnekleme yapılan bir hastada, invaziv yöntemle de etiyolojik mikroorganizma gösterilemedi. Aynı hastada bakılan serolojik testler sonucu akut *Camphylobacter* ve *Mikoplazma* enfeksiyonu ile uyumlu bulgular saptandı, uzun süreli tedavi ile hastada kısmi remisyon sağlandı.

HGP etiyolojisinde yer alan mikroorganizmalara karşı yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin etkinliğini bilmek önemlidir. Literatür incelendiğinde varolan çalışma sonuçlarına göre HGP ve VİP ‘ nin nedeni olan gram negatif basillere karşı sık kullanılan antibiyotiklerin invitro etkinlikleri **Tablo.9 (EK.9)** da belirtilmiştir. HGP ve VİP ‘ nin nedeni olan gram negatif basillere karşı sık kullanılan antibiyotiklerin MIC₉₀ (yani izolatların % 90’ ı için minimum inhibitör konsantrasyonu) değerine bakıldığında; *Enterobacter spp.* ye karşı siprofloksasin, levofloksasin ve meropenem için MIC₉₀ < 1 olduğu, *Escherichia coli* ye karşı seftriakson, seftazidim ve meropenem için MIC₉₀ değerinin 1 ve altında olduğu, *Escherichia coli* (ESBL) ye karşı meropenem için MIC₉₀ < 1 olduğu, beta-laktamaz üretmeyen *Haemophilus influenzae* ya karşı seftriakson, seftazidim, siprofloksasin, levofloksasin, meropenem ve piperasilin-tazobaktam için MIC₉₀ < 1 olduğu, *Klebsiella pneumoniae* ye karşı seftriakson, seftazidim, siprofloksasin,

levofloksasin, meropenem ve gentamisin için MIC₉₀ < 1 olduğu, *Klebsiella pneumoniae* (ESBL) ye karşı siprofloksasin, gentamisin, levofloksasin, Meropenem için MIC₉₀ < 1 olduğu, *Pseudomonas aeruginosa* ya karşı ise seftriakson, seftazidim, siprofloksasin, levofloksasin, gentamisin, meropenem ve piperasilin-tazobaktam için MIC₉₀ değerinin 16 dan büyük olduğu raporlanmıştır (2).

HGP etiolojisindeki mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılığının da bakıldığı, gelişmekte olan ülkenin 55 yoğun bakım ünitesindeki VİP olgularının incelendiği bir çalışmada, elde edilen izolatlar değerlendirildiğinde; *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının florokinolon direncinin % 0-67 arasında değiştiği, *Enterobacter* spp izolatlarının seftriakson direncinin % 30-94 arasında değiştiği görülmüştür (30). Ülkemizde yoğun bakım enfeksiyonlarının etiolojisine yönelik yapılan bir çalışmada en sık görülen yoğun bakım enfeksiyonunun VİP olduğu, VİP olgularındaki etken mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılığı değerlendirildiğinde ise; *Enterobacter* spp izolatlarının % 48.2 sinde Seftriakson, % 52 sinde Seftazidim ve % 33.2 sinde Piperasilin-tazobaktam direnci, *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının 51% inde Florokinolon, % 50.7 sinde Seftazidim, % 38.7 sinde İmipenem, % 30 sinde Piperasilin-tazobaktam direnci saptanmıştır (45).

Sonuç olarak literatürde çalışmamıza dahil olan HGP olgularında sıklıkla kullanılan siprofloksasin, levofloksasin, gentamisin, meropenem ve piperasilin-tazobaktam antibiyoterapisinin *Pseudomonas aeruginosa* ya karşı, piperasilin-tazobaktam antibiyoterapisinin *Escherichia coli* (ESBL) ve *Klebsiella pneumoniae* (ESBL) ye karşı yeterli invitro etkinlik gösteremediği dikkati çekmektedir (2). Çalışmamızda üretilen etken mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılığına bakıldığında ise; *Escherichia coli* izolatlarında %33.3 oranında ESBL aktivitesi, *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında %66,6 oranında indüklenebilir beta-laktamaz aktivitesi olduğu görüldü. Bir (100%) *Enterobacter* spp izolatında da indüklenebilir beta-laktamaz aktivitesi saptandı. Diğer *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas fluorescens*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının hiçbirinde antibiyotik direnç gelişiminden sorumlu olabilecek enzim

aktivitesi saptanmadı. Çalışmamızda üretilen mikroorganizmaların literatürde geç başlangıçlı HGP ve VİP olgularında sıklıkla etken olduğu düşünülen dirençli mikroorganizmalardan farklı olarak yüksek oranda duyarlı bakteriler olduğu, Türk Toraks Derneği rehberine göre Grup 2 HGP olarak çalışmaya dahil ettiğimiz olgularda saptanan etken mikroorganizmalardan sadece ikisinin (%16.6) ÇİD mikroorganizmalar olduğu görüldü. Çalışmamızda üretilen mikroorganizmaların % 83.6 sının iki veya daha fazla antibiyotik grubundan antibiyotiğe karşı direnç göstermediği saptandı.

Çalışmamızda elde edilen patojenlerin antibiyotik duyarlılıkları dikkate alındığında ,2002 ve 2008 Türk Toraks Derneği HGP tanı ve tedavi rehberinde Grup 2 olgularda önerilen şekilde uygun ampirik tedavi başlanıldığında, tedavinin 1 olgu dışında diğer tüm etken mikroorganizmaları etkilediği görülmektedir (3). Etken mikroorganizma üremesi saptanan olgularının % 91.6 sının Türk Toraks Derneği rehberinde belirtilen ampirik antibiyotik seçeneklerinden en azından birine duyarlı olduğu görüldü. Bununla birlikte etken mikroorganizma üremesi saptanan tüm olgularda üretilen bakterilerin piperasilin-tazobaktam tedavisine duyarlı olduğu görüldü.

Literatürde HGP olgularında mortalite oranı değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde HGP olgularında mortalite oranı 30-87% arasında bulunmuştur (3,23). HGP ye atfedilebilecek mortalite oranının , VİP tanısı olan olgularda yapılan birkaç çalışma sonucunda kabaca %33-50 arasında olduğu bildirilmiştir (1). Yapılan bir kohort çalışmasında ise yoğun bakım gereksinimi olmayan HGP olgularında mortalite oranı 7% olarak bulunmuştur (2) Asya ülkelerinde HGP ve VİP olgularında mortalitenin değerlendirildiği bir çalışmada ise mortalite oranı 25-54% arasında bulunmuştur (46).

Çalışmamıza dahil olan hastalar içinde uygun ampirik antibiyoterapi geç başlanan ve buna bağlı olarak pnömoni komplikasyonu geliştiği düşünülen, bakteriyemi saptanan 2 olgu dışında diğer tüm Grup 2 HGP olgularında ampirik tedavi ile klinik yanıt, kısmi remisyon ve kür olarak sağlanmıştır. Çalışmamızda

Türk Toraks Derneği rehberine göre Grup 2 HGP klinik özelliklerine sahip hastalarda mortalite oranı % 6 olarak saptanmıştır. Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızda saptanan mortalite oranı literatürdeki mortalite oranlarından oldukça düşüktür. Bununla birlikte, ampirik antibiyoterapiye yanıt alınamayarak pnömoni relapsı ve ölüm ile sonuçlanan bu iki olgudan birinde, ölüm nedeni ventriküler fibrilasyon olarak kaydedilmiş olduğu, ve bu hastada pnömoni tedavisinin pnömoni ve bakteriyemi saptanmasından sonra geç başlanıldığı saptanmıştır. Diğer hastada ise, mortalite nedeni olarak, geç başlanılan ve tedaviye yanıt izlemi yapılmadan uygun bir şekilde yönetilmeyen ampirik antibiyoterapinin önemli bir faktör olduğu olduğu düşünülmüştür.

Çalışmada saptanan yüksek pnömoni kür ve kısmi remisyon oranının , hekimler tarafından monoterapiye klinik üstünlüğü bilimsel olarak kanıtlanmamış olan, geniş spektrumlu ve antipseudomonal etkinlik içeren, kombine antibiyoterapi şeklinde tedavilerin tercih edilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bununla birlikte üretilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılığına bakıldığında, 2002 ve 2008 Türk Toraks Derneği HGP tanı ve tedavi rehberinde Grup 2 HGP olgularında önerilen ampirik antibiyoterapi tedavi seçeneklerinin uygun bir başlangıç tedavisi olduğu görülmektedir.Çalışma sonucunda, Türk Toraks Derneği uzlaşi raporunda Grup 2 HGP olgularında önerilen başlangıç antibiyoterapi uygulandığında ve antibiyoterapi uygun şekilde yönetildiğinde, gereğinden fazla geniş spektrumlu kombine tedavilerin neden olabileceği ÇİD gelişimi ve maliyet artışı gibi olumsuz durumların önlenebileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, daha fazla olgu içeren ulusal çalışmalara ihtiyaç olduğu ve bu çalışmaların sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi gerektiği düşünülse de ulusal sörveyans verileri ve çalışma sonuçları kullanılarak hazırlanan 2002 ve 2008 Türk Toraks Derneği HGP tanı ve tedavi rehberinde belirtildiği üzere yüksek mortalite riski ve/veya ÇİD bakteri olasılığı olmayan geç başlangıçlı Grup 2 HGP olgularında etken olduğu düşünülen duyarlı mikroorganizmalar ile çalışmamızda izole edilen mikroorganizmalar benzerdir ve bu mikroorganizmalar yüksek oranda duyarlı

mikroorganizmalardır, Türk Toraks Derneği uzlaşı raporu önerileri bu olgularda uygun başlangıçantibiyoterapisi olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society: Hospital-acquired, Ventilator- associated and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171: 388-416
2. C Rotstein, G Evans, A Born, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008;19:19-53.
3. . Türk Toraks Derneği Hastanede Gelişen Pnömoni Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi.* Eylül 2009, Cilt 10, Sayı 2, Ek 1
4. Lynch JP III: Hospital-acquired pneumonia, risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 2001;119:373S-384S
5. 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.
6. 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 .
7. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest.* 2000;117:1434-42
8. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1993;104:1230-35.
9. Niederman MS. Bronchoscopy in nonresolving nosocomial pneumonia. *Chest* 2000; 117 : 212-18.
10. 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

11. 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 : 281-288.
12. Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006 ; 130: 597-604.
13. Akça O, Koltka K, Uzel S, ark. Risk factors for early-onset, ventilator associated pneumonia in critical care patients. *Anesthesiology* 2000; 93: 638-45.
14. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53:1–36.3
15. Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1711–25.
16. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 ; 22 : 316-25.
17. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, Grandbastien B, Mathieu D, Delvallez-Roussel M, Durocher A. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J*. 2002 ;20 :1483-9.
18. Grossman RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. Executive summary. *Chest*. 2000;117:177S–81S.
19. Taylor GD, Buchanan-Chell M, Kirkland T, McKenzie M, Wiens R. Bacteremic nosocomial pneumonia. A 7-year experience in one institution. *Chest*. 1995;108:786–8.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMVR* 1997; 46(No:22-1).

21. Chastre J, Fagon JY, Trouillet JL. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis* 1995; 21:2 26- 37.
22. Kallet RH, Quinn TE. The gastrointestinal tract and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005; 50 : 910-921
23. Sevinç C, Şahbaz S, Uysal U, Kılınç O, et al. Microbiologic spectrum and prognostic factors of hospital-acquired pneumonia cases *Tuberk Toraks*. 2007;55 : 153-9.
24. 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
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Leroy O, Soubrier S. Hospital-acquired pneumonia: Risk factors, clinical features, management, and antibiotic resistance. *Curr Opin Pulm Med*. 2004; 10 : 171-5.
29. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985,13:818-829.
30. Connelly SM, Trinh JV, Johnson MD, Dodds-Ashley ES, Stout J, Engemann JJ, Friedman ND, Kaye D, Kaye KS: Mortality and time to extubation in severe hospital-acquired pneumonia. *Am J Infect Control*. 2009;37:143-9.

31. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis*. 2006 ;43:S43-8.
32. Fartoukh M, Maitre B, Honoré S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: The clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:173–9
33. Wermert D, Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Fraticelli A, Ramon P, Tonnel AB. Influence of pulmonary bacteriology and histology on the yield of diagnostic procedures in ventilator-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:139–147.
34. 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
35. Woske HJ, Roding T, Schulz I, Lode H. Ventilator associated pneumonia in surgical intensive care unit: epidemiology, etiology and comparison of three bronchoscopic methods for microbiological specimen sampling. *Crit Care* 2001; 5: 167- 73
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 1;165:867-903.
40. 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.

41. Pedro SG. Are quantitative cultures useful in the diagnosis of hospital acquired pneumonia? *Chest* 2001; 119: 385- 90.
42. Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE, et al. Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1820–4.
43. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, Similowski T, Mercat A, Diehl JL, Sollet JP, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132:621–630.[
44. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:371–6.
45. 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
46. Rajesh Chawla. Epidemiology , etiology , and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *Am J Infect Control* 2008;36:S93-100

EKLER:

EK.1

Tablo 1. HGP,SBİP ve VIP ye neden olabilecek ÇİD organizmalar için risk faktörleri (1 ve 3 no lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır)

***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

***SBİP için risk faktörleri varlığı

-Son 3 ay içerisinde 2 gün veya daha fazla süre ile hastanede yatış öyküsü

-Kronik sağlık bakımı öyküsü

-Antibiyotik dahil evde infüzyon tedavisi öyküsü

-Son 1 ay içerisinde kronik olarak hemodiyaliz tedavisi alma öyküsü

-Evde bası yarası bakımı öyküsü

***Aile bireyleri içinde MDR patojenlerle kolonizasyon ve/veya infeksiyon varlığı

***Bağışıklığı baskılayıcı hastalık ve/veya tedavi öyküsü

EK.2**Tablo.2** HGP etyolojisinde yer alan mikroorganizmalar

Mikrobiyolojik tanı	İzolasyon sıklığı (% hasta)
Gram-negatif basiller	35-80
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Klebsiella species</i>	
<i>Enterobacter species</i>	
<i>Proteus species</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Acinetobacter species</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
Gram-pozitif koklar	9-46
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus species</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA ve MRSA)	
Polimikrobiyal	9-80
Anaeroblar	0-54
Kan kültür pozitifliği	0-40
Üreme yok	2-54

(2 no lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.)

EK.3

Tablo .3 HGP VE VIP olası nedenleri

Hastalık	Sınıflandırma	Tanısal özellikler	Patojenler
HAP	Grup 1	ÇİD için Risk faktörü yok [†] ve hafif-orta klinik sunum [‡]	Çekirdek patojenler *
	Grup 2	ÇİD için Risk faktörü var [†] ve hafif-orta klinik sunum [‡]	Çekirdek patojenler * + MRSA ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Grup 3	Ciddi klinik sunum [§] ± ÇİD için Risk faktörü var [†]	Çekirdek patojenler * + MRSA ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ve <i>Legionella spp.</i>
VAP	Grup 4	ÇİD için Risk faktörü yok [†] ve hafif-orta klinik sunum [‡]	Çekirdek patojenler *
	Grup 5	ÇİD için Risk faktörü var [†] ve/veya Ciddi klinik sunum [§]	Çekirdek patojenler * + MRSA ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ve <i>Legionella spp.</i> <i>Acinetobacter species</i> ve <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

*Çekirdek patojenler *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus species*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter species*, *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Proteus species*, *Serratia marcescens* ve methicillin-duyarlı *Staphylococcus aureus* kapsar;

[†]ÇİD için risk faktörleri son 90 gün içinde antimikrobiyal tedavi, geç başlangıçlı pnömoni (>5 days);

[‡]Hafif-orta klinik sunum: hipotansiyon, entübasyon, sepsis sendromu varlığı, hızlı ilerleyici infiltrat veya end-organ disfonksiyonu olmaması;

[§]Ciddi klinik sunum: hipotansiyon, entübasyon, sepsis sendromu varlığı, hızlı ilerleyici infiltrat veya end-organ disfonksiyonu olması.

(2 no lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır)

EK.4

Tablo. 4 Gruplara göre HGP etken patojenleri (3 no lu kaynaktan alınmıştır.)

A-Yüksek riskli çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu olasılığı		
B-Mortaliteyi artıran diğer risk faktörleri		
C- SBİP kriterleri		
Grup 1 (Erken başlangıçlı ≤ 4. gün) A, B, C yok	Grup 2 (Geç başlangıçlı ≥ 5 gün) A ,B,C yok	Grup 3 (erken ya da geç) (A, B, C bir veya birkaçı var)
Temel Etkenler <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhali</i> <i>S. aureus</i> (metisiline duyarlı)	<i>Enterobacter spp.</i> <i>K.pneumoniae</i> <i>S.marcescens</i> <i>E.coli</i> Diğer Gram negatif çomaklar + <i>S. aureus</i> (Metisiline duyarlı) Temel etkenler	<i>P.aeruginosa,</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>S.aureus</i> (metisiline dirençli) ² <i>K.pneumoniae</i> <i>S. maltophilia</i> + Grup 2 etkenleri

¹ Enfeksiyonun geliştiği birimin mikrobiyolojik florası ve etken dağılımı farklı olabilir.

² İnfluenza 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

EK.5

Tablo .5 Sepsis, Ağır Sepsis ve Septik Şok Ölçütleri

Sepsis

1. Vucut sıcaklığının 38 °C üzerine çıkması (hipertermi) veya 36 °C'nin altında olması (hipotermi)
2. Kalp atım hızının dakikada 90'ın, üzerinde olması
3. Solunum sayısının dakikada 20'nin üzerinde olması veya PaCO2'nin 32 mmHg'nin altında olması. (Takipne)
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 bulunduğunda, 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 sürdürülemeyecek düzeye gelmesine neden olan organ fonksiyon bozukluklarının varlığı.

EK.6

Tablo .6 Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS)

Değişkenler	PUAN 0	PUAN 1	PUAN 2
Vücut sıcaklığı °C	≥36.1, ≤ 38.4	≥ 38.5, ≤ 38.9	≥ 39, ≤ 36
Lökosit sayısı µ/L	≥4000, ≤ 11.000	<4000, >11.000	
Sekresyon	Yok	Var, pürülan değil	Var,pürülan
PaO ₂ / FiO ₂	> 240 ya da ARDS		<240 ve ARDS değil
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Difüz ya da yamalı infiltrasyon	Lokelize infiltrat
Mikrobiyoloji	Üreme yok ya da hafif üreme var	Orta ya da fazla üreme var* *Gram boyamada saptananla aynı mikroorganizma ürerse 1 puan daha eklenir	

EK.7**Tablo .7** Kültür pozitifliği saptanan hastalarının etken spektrumu ve antibiyotik duyarlılığı

Hasta No:	Etken mikroorganizmanın üretildiği örnek türü	Kültür direkt bakı sonucu	Üreyen etken	Uygulanan tedaviye etken duyarlılığı
1.	Balgam	1-2 yassı epitelyum, 15-20 PNL, Gr(+) kok ve kokobasil	Klebsiella Pneumoniae	AMPISILIN R AMOKSISILIN/KLAVULANAT R SEFTAZIDIM S <u>SEFOTAKSİM S</u> GENTAMISIN S AMİKASIN S <u>SİPROFİLOKSASIN S</u> KARBAPENEM S
2.	Balgam	8-10 PNL, Gr (-) basil	E.Coli	AMPISILIN R AMOKSISILIN/KLAVULANAT R SEFTAZIDIM S <u>SEFOTAKSİM S</u> GENTAMISIN S AMİKASIN S <u>SİPROFİLOKSASIN S</u> KARBAPENEM S
3.	Kanx2		Pseudomonas Fluorescens	SULBAKTAM/SEFAPERAZON S <u>PIPERASILIN/TAZOBAKTAM S</u> SEFTAZIDIM S <u>GENTAMISIN R</u> <u>AMİKASIN R</u> <u>SİPROFİLOKSASIN S</u> KARBAPENEM S

Hasta No:	Etken mikroorganizmanın üretildiği örnek türü	Kültür direkt bakı sonucu	Üreyen etken	Uygulanan tedaviye etken duyarlılığı
4.	İndükte balgam	20-25 PNL, Gr (-) basil	Pseudomonas aeruginosa	<p>SULBAKTAM/SEFAPERAZON S</p> <p><u>PIPERASILIN/TAZOBAKTAM S</u></p> <p>SEFTAZIDIM S</p> <p>GENTAMISIN S</p> <p>AMIKASIN S</p> <p><u>SIPROFILOKSASIN S</u></p> <p>KARBAPENEM S</p>
5.	Balgam	Nadir yassı epitelyum, 25 üzeri PNL, hücre içi ve dışı Gr(-) basil ve Gr(+) kokobasil	1.Klebsiella Pneumonia 2.Enterobacter spp (indüklenebilir b-laktamaz saptandı. Sefalosporinlere invivo direnç gelişebilir.	<p>AMPISILIN R R</p> <p>AMOKSISILIN/KLAVULANAT S R</p> <p>SEFTAZIDIM S S</p> <p><u>SEFOTAKSİM S S</u></p> <p>TMP_SXT S S</p> <p>GENTAMISIN S S</p> <p>AMIKASIN S S</p> <p><u>SIPROFILOKSASIN S S</u></p> <p>KARBAPENEM S S</p>
6.	Kanx3		E.Coli	<p>AMPISILIN S</p> <p>SULBAKTAM/SEFAPERAZON S</p> <p>SEFTAZIDIM S</p> <p><u>SEFOTAKSİM S</u></p> <p>TMP_SXT S</p> <p><u>GENTAMISIN R</u></p> <p>AMIKASIN S</p> <p><u>SIPROFILOKSASIN R</u></p> <p>KARBAPENEM S</p>

Hasta No:	Etiyolojik tanı amaçlı uygulanan alt solunum yolu örnekleme	Kültür direkt bakı sonucu	Üreyen etken	Uygulanan tedaviye etken duyarlılığı
7.	Trakeal sekret	Lökosit ve bakteri yok	100000 koloni/ml Klebsiella Pneumonia üremesi oldu	AMPISILIN R AMOKSISILIN/KLAVULANAT R SEFTAZIDIM S <u>SEFOTAKSİM S</u> TMP_SXT S GENTAMISIN S AMİKASIN S <u>SİPROFİLOKSASIN S</u> KARBAPENEM S
8.	Trakeal sekret	>25 PNL,gr (-) basil	100000 koloni/ml Pseudomonas aeruginosa üredi.(indüklenebilir b-laktamaz saptandı,3.kuşak sefalosporinlere direnç gelişebilir)	SULBAKTAM/SEFAPERAZON S <u>PIPERASILIN/TAZOBAKTAM S</u> SEFTAZIDIM S GENTAMISIN S AMİKASIN S <u>SİPROFİLOKSASIN S</u> KARBAPENEM S
9.	kan		E.Coli (genişletilmiş spektrumlu b-laktamaz saptandı. Sefamisinler hariç tüm sefalosporinler, penisilinler ve monobaktamlara dirençli kabul edildi.)	AMPISILIN R SULBAKTAM/SEFAPERAZON S <u>PIPERASILIN/TAZOBAKTAM S</u> <u>SEFTAZİDİM R</u> <u>SEFOTAKSİM R</u> TMP_SXT R <u>GENTAMİSİN R</u> AMİKASIN S <u>SİPROFİLOKSASIN R</u> KARBAPENEM S

Hasta No:	Etiyolojik tanı amaçlı uygulanan alt solunum yolu örnekleme	Kültür direkt bakı sonucu	Üreyen etken	Uygulanan tedaviye etken duyarlılığı
10.	balgam	>25 PNL,gr (-) basil	H. İnfluenzae üredi.(b-laktamaz aktivitesi saptanmadı)	AMPİSİLİN S AMOKSİSİLİN/KLAVULANAT S SEFUROKSİM S <u>SEFOTAKSİM S</u>
11.	kan		Pseudomonas aeruginosa üredi.(İndüklenebilir b-laktamaz aktivitesi saptandı.3. kuşak sefalosporinlere karşı in vivo direnç gelişebilir)	SULBAKTAM/SEFAPERAZON S <u>PIPERASİLİN/TAZOBAKTAM S</u> SEFTAZİDİM S GENTAMİSİN S <u>AMİKASİN R</u> <u>SİPROFİLOKSASİN S</u> KARBAPENEM S

EK.8

Tablo .8 Grup 2 HGP olgularda etken mikroorganizma saptananlarda Türk Toraks Derneği rehberine göre Grup 2 HGP ‘ de önerilen antibiyoterapinin uygunluğu

Kültür için alınan örnekte izole edilen mikroorganizma	Sefotaksim	Siprofloksasin	Piperasilin-tazobaktam	ÇİD
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	Duyarlı	Duyarlı	Antibiyogram çalışılmadı	Yok
<i>E.Coli</i>	Duyarlı	Duyarlı	Antibiyogram çalışılmadı	Yok
<i>Pseudomonas Fluorescens</i>	Antibiyogram çalışılmadı	Duyarlı	Duyarlı	Yok
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Antibiyogram çalışılmadı	Duyarlı	Duyarlı	Yok
<i>Klebsiella Pneumonia</i>	Duyarlı	Duyarlı	Antibiyogram çalışılmadı	Yok
<i>Enterobacter spp</i> (indüklenebilir beta-laktamaz saptandı.)	Duyarlı	Duyarlı	Antibiyogram çalışılmadı	Yok
<i>E.Coli</i>	Duyarlı	Dirençli	Antibiyogram çalışılmadı	Var
<i>Klebsiella Pneumonia</i>	Duyarlı	Duyarlı	Antibiyogram çalışılmadı	Yok
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (indüklenebilir beta-laktamaz saptandı)	Antibiyogram çalışılmadı	Duyarlı	Duyarlı	Yok
<i>E.Coli</i> (genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz saptandı)	Dirençli	Dirençli	Duyarlı	Var
<i>H. İnfluenzae</i> (beta-laktamaz aktivitesi saptanmadı)	Duyarlı	Antibiyogram çalışılmadı	Antibiyogram çalışılmadı	Yok
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (İndüklenebilir beta-laktamaz aktivitesi saptandı.)	Antibiyogram çalışılmadı	Duyarlı	Duyarlı	Yok

EK.9

Tablo .9 HGP ve VİP ‘nin gram negatif etken mikroorganizmalarına karşı sık kullanılan antibiyotiklerin in vitro aktivitesi (2 no lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.)

Bakteri	Seftazidim*	Seftriakson [†]	Siprofloksasin	Gentamisin [‡]	Levofloksasin [‡]	Meropenem ^{**}	Pip/Tazo [†]
<i>Acinetobacter spp</i>	++	+ / ++	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Enterobacter aerogenes</i>	++ / +++	++ / +++	++++	++++	++++	++++	+++ / ++++
<i>Enterobacter cloacae</i>	++ / +++	++ / +++	++++	++ / +++	++++	++++	++
<i>Escherichia coli</i>	++++	++++	+++	++++	++++	++++	++++
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	-	-	++	+++	++++	++++	++++
<i>Haemophilus influenzae</i>	++++	++++	++++	+++	++++	++++	++++
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	++++	++++	++++	+++	++++	++++	++++
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	-	-	+++	++++	+++	++++	- / +
<i>Klebsiella species</i>	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++

* Seftazidim ve sefepime için geçerlidir.

[†] Seftriakson ve sefotaksim için geçerlidir.

§ Gentamisin, netilmisin, amikasin ve tobramisin için geçerlidir.

¶ Levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin için geçerlidir.

** Meropenem ve imipenem/ silastatin için geçerlidir.

†† Piperasilin-tazobaktam ve tikarsilin/klavulanat için geçerlidir.

Düşük antibiyotik aktivitesi ; -,

Sınırlı antibiyotik aktivitesi ve/veya invitro direnç 5% veya daha fazla ; +,

Orta-iyi antibiyotik aktivitesi ve/veya invitro direnç 10% ile 14% arasında ; ++,

Çok iyi antibiyotik aktivitesi ve/veya invitro direnç 5% ile 9% arasında ; +++,

Mükemmel antibiyotik aktivitesi ve/veya invitro direnç %4 veya daha az ; ++++

EK.10**Tablo .10**

Solunum yolu örneklerinin kalitesinin değerlendirilmesi (Q skoru)				
Alandaki hücreler	Yassı epitel hücreleri			
	0 (Yok)**	1-9 (az)	10-24 (orta)	>25 (çok)
Nötrofiller*				
0 (Yok)**	3	0	0	0
1-9 (Az)	3	0	0	0
10-24 (orta)	3	1	0	0
>25 (çok)	3	2	1	0
<p>Gölgeli kısımlar Q skorunu göstermektedir. Örneğin işlemlenmesi için skorun ≥ 2 olması gerekir.</p> <p>*: Titrek tüylü epitel hücreleri de nötrofil sayısına eklenir.</p> <p>** : Sayılara karşılık gelen yorumlar</p>				