



Ventilatör İlişkili Pnömoniler:

Ventilatör İlişkili Pnömonide Antibiyotik Tedavisi

Dilek ARMAN*

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömonidir^[1].

Ülkemizde yapılan araştırmalar, sonuçlarına göre ventilatör tedavisi gören hastaların %28-85'inde VIP geliştiğini göstermektedir^[2-5]. Riske bağlı hız olarak ifade edildiğinde ise 1000 ventilatör gününde 16.4 pnömoni atağı gelişmektedir^[3]. VIP gelişmesi mekanik ventilasyon süresini ortalama 10 gün, yoğun bakım ünitesinde kalış süresini ise 6.5 gün uzatmaktadır^[4].

Pnömoni hastane infeksiyonlarının %15-20'sini oluştururken hastane infeksiyonu sonucu gelişen ölümlerin yaklaşık %60'ına neden olmaktadır. Doğrudan pnömoniye bağlı ölüm %25'in üzerinde olup ventilatörle ilişkili olan pnömonilerde bu oran daha da artmaktadır^[6].

Son 10 yılda diagnostik uygulamalardaki gelişmelere rağmen halen VIP tanısında güçlük sürmekte ve çoğunlukla kolonizasyon ile infeksiyon etkeninin ayırt edilmesi problem olmak-

tadır. Bu da bir yanda gereksiz antibiyotik kullanımına neden olurken diğer yanda tedavisi gerektiren hastanın tedavisiz kalmasına neden olabilmektedir^[7].

Mikrobiyolojik verilere göre uygun olmayan antimikrobiyal tedavi alan hastalarda mortalitenin, uygun tedavi alan hastalara göre yüksek olduğu gösterilmiştir^[8-10]. Uygun antibiyotik tedavisi prognozu olumlu yönde etkilerken infekte olmayan hastanın geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavisi çoklu dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon ve infeksiyon riskini artırıcı bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. VIP olgularında önceki antibiyotik tedavisi mortaliteyi artırıcı bir faktör olabilmektedir^[11,12]. Diğer yandan epidemiyolojik araştırmalar antimikrobiyal ajanların kullanımı ile bakterilerde direnç gelişimi arasında kanıtlanmamış ancak sıkı bir ilişkinin varlığını göstermektedir^[13].

Antimikrobiyal tedavinin ilk 24 saat içinde başlanması da mortalite üzerine etkilidir; diğer bir deyişle tedavi kararı için geç kalınmaması gereklidir^[9]. Etken mikroorganizmanın üretil-

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Dilek ARMAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

mesi, tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlanması zaman alacaktır. Bu nedenle nozokomiyal pnömoni ön tanısında çoğunlukla bir taraftan tanıyı doğrulayacak ve etyolojik ajanı belirleyecek tanısız testlerin sonuçları beklenirken diğer yandan empirik yaklaşım ile antibiyotik tedavisine başlanması gereklidir^[14,15].

Antimikrobiyal tedavi alanındaki pekçok gelişmeye rağmen nozokomiyal pnömoni olgularının tedavisi için seçilmesi gerekli antibiyotik rejimi konusu karışık ve fikirbirliği sağlanması mümkün olmayan bir konudur^[16]. Pekçok hastanede yaygın olan çoğul dirençli gram-negatif patojenlerin yanısıra giderek artan oranda başta metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus* olmak üzere gram-pozitif bakteriler nozokomiyal pnömoni etkeni olarak izole edilmektedir. Bu durumda bilinen en geniş spektrumlu ajanların kombinasyonu dahi tüm olgular için optimal tedavi koşulunu sağlayamayabilir. Dolayısı ile empirik tedavi için tek bir antibiyotik rejiminin önerilmesi olanaksızdır.

Nozokomiyal pnömoni ön tanısı ile karşılaşıldığında tanının kesin olmadığı akılda tutulmalı, öncelikle hastanın detaylı değerlendirilmesi yapılmalı ve benzer klinik belirtilere yol açabilecek durumlar mümkün olduğunca ekarte edilmelidir. Klasik olarak VIP tedavisinde infeksiyon etkeninin bilinmediği durumda, trakeal aspiratın mikroskopik değerlendirmesi ile herhangi bir mikroorganizma saptanamıyorsa ya da saptanan mikroorganizma beklenen etken spektrumu içinde değil ise geniş spektrumda bakteriyi etkileyecek bir tedavi seçilmelidir. Bu seçim sırasında başlıca gözönüne alınması gereken ve değişken olabilen faktörler:

1. Sürveyans verileri ışığında belirlenen hastanın bulunduğu hastane kısmında hakim mikroorganizma ve özel bazı mikroorganizmalarla ilgili endemik hıza ait veriler,

2. Belirli bir patojen için risk faktörlerinin varlığı,

3. Bu mikroorganizmaların direnç paternlerine ait verilerdir.

Bunlardan başka her antimikrobiyal tedavi uygulamasında olduğu gibi seçilecek antibiyotik infeksiyon bölgesine yani akciğer dokusuna ya da solunum sekresyonlarına penetrasyonu ve kombine tedavi planlanacaksa antibiyotikler arası etkileşim de değerlendirilmelidir.

ETYOLOJİ

VİP olgularının %40-59'u polimikrobiyaldir^[11,17]. Etkenlerin %60 kadarını gram-negatif patojenler oluşturmaktadır. Ülkemizde yapılan araştırmalarda *Pseudomonas aeruginosa* (%4-26), *Acinetobacter* spp. (%20-66), *Klebsiella* spp. (%7-21) ve *S. aureus* (%12-54) en sık saptanan VİP etkenleridir^[3-5,18-20]. Ancak hastanın özellikleri, mekanik ventilasyonun süresi ve önceki antibiyotik tedavisi de etkeni belirleyici faktörlerdir. Entübasyondan sonraki 48 saat içinde gelişen VİP olguları sıklıkla aspirasyona bağlı olup, steroid kullanımı, yapısal akciğer hastalığı ya da acil entübasyon gibi ek risk faktörlerinin söz konusu olmadığı hastaların yarısından fazlasında *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* veya *S. aureus* etkindir^[6,19]. Yüzotuzbeş hastanın değerlendirildiği bir çalışmada > 6 gün mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %92'sinde, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* ya da *S. aureus*'un etken olduğu ve hepsinin VİP öncesinde antibiyotik uygulanmış hastalar olduğu belirlenmiştir. İlk 6 günde VİP gelişen hastaların ise sadece %18'inde bu bakterilerin etken olduğu saptanmıştır^[21]. Antibiyotik kullanan hastalarda da *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* %65 etken iken kullanmayan hastalarda %19 etken olduğu başka bir çalışmada gösterilmiştir^[11]. NNIS verilerine göre de *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarına bağlı infeksiyonlar azalırken nozokomiyal pnömoni etkenleri arasında ilk sırayı *S. aureus* (%20), *P. aeruginosa* (%16) ve ardından *Enterobacter* (%11) almaktadır^[22]. İnfluenza virüs infeksiyonu geçirilmesi, koma, kafa travması, SSS cerrahisi, diabetes mellitus, renal yetmezlik gibi patolojilerde etken olarak *S. aureus* akla gelmelidir. Antibiyotik kullanımı, kortikosteroid kullanımı, > 6 gün mekanik ventilasyon ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı söz konusu ise metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) etken olabilir^[23].

Nozokomiyal pnömoni etkeni mikroorganizmaların dağılımı hastane, çalışılan hasta popülasyonu ve kullanılan diagnostik yöntemlere göre değişiklik gösterebilmektedir. Anaerop etkenler, özellikle orotrakeal olarak entübe edilen hastalarda ve ilk 5 günde gelişen VİP'lerde daha sık olarak saptanmıştır. Etken mikroorganizma çoğunlukla bakteriler olmakla birlikte pekçok hastanede virüs, *Legionella*, anaerop

ve fungal patojen izolasyonuna yönelik kültür yöntemlerinin kullanılmadığı da bir gerçektir.

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ

Hastane infeksiyonu etkenleri arasında sık görülen direnç paternleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Ancak antimikrobiyal direnci etkileyen, başta antibiyotik kullanım politikaları olmak üzere çeşitli faktörler bölgesel farklılıklara yol açmaktadır. Ülkemizde yoğun bakımda infeksiyon etkeni olan mikroorganizmalar arasında yüksek oranda antibiyotik direnci saptanmaktadır^[24]. Bu nedenle empirik tedaviyi yönlendirecek en önemli veri lokal sürveyans verileri olup saptanan duyarlılık oranları gözönüne alınarak inaktif ajanların empirik tedavide kullanılması önlenmelidir.

EMİRİK ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ

Hastaneye yatışı 4 günü; mekanik ventilasyon süresi 48 saati geçmeyen ve ek risk faktörü taşımayan hastalarda antibiyotik spektrumunun geniş olması ve *P. aeruginosa*'yı kapsamaması gerekmez. Bu hastalarda empirik tedavi için 2. kuşak sefalosporin, beta-laktamaz inhibitörlü penisilin (ampisilin-sulbaktam veya amoksisilin-klavulanat) (7-10 gün) ya da anaerop spektrumun gerekmediği ancak gram-negatif mikroorganizmaların etken olabileceği olgularda levofloksasin tedavi için yeterli olacaktır. Daha geç gelişen, ancak yüksek riskli potansiyel çoklu dirençli bakteri infeksiyonu için risk faktörü taşımayan hastalarda yine antipseudomonal spektrum gerekmeyecek ancak gram-negatif enterik bakterileri kapsayacak bir ajanın seçilmesi gerekecektir (Tablo 2). Bu ajan, ofloksasin/siprofloksasin gibi 2. kuşak kinolon, 3. kuşak nonpseudomonal bir sefalosporin (seftriakson, sefotaksim) ya da anaerop spektrum gerektiren ise moksifloksasinden birisi olabilir.

Tablo 2. Yüksek riskli, potansiyel çoklu dirençli bakteri infeksiyonu için risk faktörleri.

Önceden antibiyotik kullanımı
Yedi günden uzun mekanik ventilasyon
Kırksekiz saatten uzun yoğun bakımda kalmak
Acil entübasyon

Tedavinin problem oluşturduğu olgular, yüksek riskli patojenlerin etken olduğu infeksiyonlardır. Bugüne kadar yapılmış, çoğu retrospektif olan çalışmalarda hasta sayısının az olması, tanının kliniğe dayalı olması ve heterojen hasta popülasyonları üzerinde yapılmış olması nedeni ile belirli bir tedavi önermek mümkün olmamaktadır^[6]. *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. ile gelişen infeksiyonların mortalitesi yüksek olduğu gibi özellikle *P. aeruginosa* infeksiyonlarında 3. kuşak antipseudomonal sefalosporin, kinolon ya da karbapenem monoterapisi ile %30-50 oranında tedavi sırasında direnç gelişimi söz konusu olmaktadır. Bu nedenle kombine antibiyotik tedavisi önerilir^[14,15,26]. Kombinasyonun amacı tedavi sırasında direnç gelişiminin önlenmesidir ancak bu konudaki veriler çelişkilidir^[27]. Özellikle *Pseudomonas* suşlarının etken olduğu pnömoni olgularında kombinasyonla dahi etkinlik sağlanamayabilir. Bu infeksiyonların tedavisinde antipseudomonal beta-laktam (piperasilin tazobaktam; seftazidim, sefaperazon/sulbaktam, sefepim; imipenem, meropenem) ile aminoglikozit (amikasin, netilmisin, tobramisin) veya kinolon kombinasyonu düşünülmelidir. Aminoglikozitler beta-laktamlarla sinerjik etki gösterir ancak solunum sekresyonlarına iyi penetre olmaması ve asit pH'da etkisinin azalması yanısıra, nefrotoksisite en önemli deza-

Tablo 1. Nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında direnç problemi*.

Bakteri	Başlıca direnç paterni
Stafilokok	Penisilin, metisilin, makrolid, rifampin, seyrek vankomisin
Enterokok	Aminoglikozidler, ampisilin, nadiren vankomisin
Pnömokok	Penisilin, makrolid, sefalosporinler
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Üçüncü kuşak sefalosporinler
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter freundii</i>	Üçüncü kuşak sefalosporinler
<i>Acinetobacter</i> ve <i>Pseudomonas</i>	Beta-laktam, aminoglikozit, kinolon, karbapenem

* Kaynak 25'ten değiştirilerek alınmıştır.

vantajlarıdır. Kinolonların en önemli avantajı solunum sekresyonlarına penetrasyonlarının yüksek olmasıdır. Beta-laktam + kinolon kombinasyonunun klinik etkinliği kanıtlanmamışsa da düşük yan etki potansiyeli avantaj oluşturmaktadır. Ancak meropenem ile kombinasyonundan, kinolonun *P. aeruginosa* suşlarında meropenem direncini uyarabileceğinden kaçınılmalıdır^[28]. Kinolon aminoglikozit kombinasyonu ile in vitro etki artışı sağlanmaz.

Acinetobacter suşlarında pekçok direnç mekanizması bir arada bulunur. Bugün hastanelerde izole edilen suşların büyük bir kısmı sefalosporinlere, aminoglikozitlere, bazen kinolonlara hatta karbapenemlere dirençlidir. Duyarlı suşlarda sulbaktam in vitro ve in vivo oldukça etkilidir^[29-31].

S. maltophilia daha az sıklıkla infeksiyon etkenidir. Ancak antimikrobiyallere direnç daha fazladır, çoğunlukla tüm aminoglikozitlere ve imipeneme dirençlidir. Ancak karakteristik olarak kotrimoksazol ve tetrasiklinlere duyarlıdır. Tedavi öncesinde antibiyotik duyarlılığı bilinmeli ve tedavi sırasında da duyarlılık izlenmelidir.

Empirik tedaviye vankomisin eklenmesi, MRSA için risk faktörlerinin varlığında düşünülmelidir.

Empirik tedavi, mikrobiyolojik veriler elde edildikten sonra değerlendirilmeli, gerekiyorsa spektrum daraltılmalıdır. *P. aeruginosa*, *Serratia* ve *Acinetobacter* suşları ile meydana gelen infeksiyonlarda genel yaklaşım kombine tedaviye devam edilmesi şeklindedir. Bu bakteri dışında meydana gelen infeksiyonların tedavisi için çoğunlukla etkin bir beta-laktam ile monoterapi yeterli olacaktır.

S. maltophilia daha az sıklıkla infeksiyon etkenidir. Ancak antimikrobiyallere direnç daha fazladır, çoğunlukla tüm aminoglikozitlere ve imipeneme dirençlidir. Ancak karakteristik olarak kotrimoksazol ve tetrasiklinlere duyarlıdır. Tedavi öncesinde antibiyotik duyarlılığı bilinmeli ve tedavi sırasında da duyarlılık izlenmelidir.

Tedavi süresi en az 14 gün olmalı komplikasyon varlığında (apse vb.) daha da uzun sürdürülmelidir^[6].

KAYNAKLAR

1. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: The importance of initial antibiotic selection. *Infect Med* 2000;17:265-8.
2. Akkuş N, Biberoglu K, Tarhan O. Yoğun bakım ünitesinde infeksiyon risk faktörleri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi deneyimi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1997;1:101-5.
3. Şimşek S, Yurtseven N, Gerçekoğlu H, et al. Ventilator associated pneumonias in a cardiothoracic surgery centre postoperative intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001;47:321-4.
4. Aybar M, Topeli A. Dahili yoğun bakım ünitesinde ventilatörle ilişkili pnömoni epidemiyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001;1:41-6.
5. Ertuğrul B, Yıldırım A, Ay P ve ark. Acil cerrahi yoğun bakım biriminde ventilatör ile ilişkili pnömoni etkenleri ve risk faktörleri. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim 2001, Adana. Kongre Kitapçığı 334 (P21/20).
6. Lynch JP. Hospital-acquired pneumonia. Risk factors, microbiology and treatment. *Chest* 2001; 119:373-84.
7. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Evaluation of clinical judgement in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993;103: 547-53.
8. 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.
9. 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.
10. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-acquired pneumonia study group. *Intensive Care Med* 1996;22:387-94.
11. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: Prospective analysis of 52 episodes with use of protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:877-84.
12. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993;104:1230-5.
13. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance. Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:275-91.
14. Cross JT, Campbell GD. Therapy of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am* 2001;85:1583-94.

15. Cunha BA. Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations. *Med Clin North Am* 2001;85:79-113.
16. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, et al. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2001;120:995-70.
17. Brewer SC, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV. Ventilator associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1996;109:1019-29.
18. Adem E, Özkan M, Dizer U ve ark. Ventilatöre bağlı pnömonilerden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç paternleri. *Flora Dergisi* 2000;5: 189-94.
19. Akça O, Koltka K, Uzel S, et al. Risk factors for early-onset, ventilator associated pneumonia in critical care patients. *Anesthesiology* 2000;93:638-45.
20. Berk H, Çağatay A, Özcan P ve ark. Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkenleri ve duyarlılıkları. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim 2001, Adana. Kongre Kitapçığı 335 (P21/21).
21. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-9.
22. Jones RN. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility pattern in the treatment of serious infections in hospitalized patients. *Am J Med* 1996;100(Suppl 6A):3-12.
23. Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator associated pneumonia by *S. aureus*: Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1545-9.
24. Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, et al. Antimicrobial resistance of gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: Comparison of previous three years. *J Chemother* 2000;12:294-8.
25. Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents: Epidemiology, molecular mechanisms and clinical management. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:497-530.
26. Brown EM. Empirical antimicrobial therapy of mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:463-8.
27. Eliopoulos GM, Moellering RC Jr. Antimicrobial combinations. In: Lorian V (ed). *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 4th ed. Maryland: Williams & Wilkins, 1996:330-96.
28. Masuda N, Ohya S. Cross resistance to meropenem, cepheims and quinolones in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1847-51.
29. Towner KJ. Clinical importance and antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. *J Med Microbiol* 1997;46:721-6
30. Jellison TK, Mc Kinnon PS, Rybak MJ. Epidemiology, resistance and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam. *Pharmacotherapy* 2001;21:142-8.
31. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, clinical findings, and prognostic factors. *Clin Infect Dis* 1996;22:1026-32.