

Solunum Problemi Olan Hastada İnfeksiyon

Hastane Kökenli Pnömonilerde İnfeksiyona Neden Olan Mikroorganizmalar

Sedat KAYGUSUZ*

* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE

Hastane kökenli pnömoni (HKP)'de etkenler tüm infeksiyon hastalıklarındaki gibi yerel farklılıklar gösterir. Her birimde farklı olabilecek bu etken dağılımı hem birimdeki infeksiyon kontrol önlemleri hem de rasyonel antibiyotik kullanımı ile doğrudan ilişkilidir. Hastaların yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde yatması ve özellikle mekanik ventilasyon uygulaması söz konusu ise etkenlerin dağılımı ve direnç oranları değişmektedir.

HKP ve ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP) YBÜ'de en sık rastlanan hastane infeksiyonu olup, buna neden olan etkenler bağışıklığı sağlam bireylerde büyük ölçüde bakteriyel patojenlerdir. Bunlar %40-50 oranında çoğul olabilir. Atipik bakteriler, virüsler ve mantarlar daha az oranda sorumludur. Altta yatan hastalıklar, bağışıklık durumu, eşlik eden diğer durumlar, birim florası gibi daha pek çok neden etkenlerin dağılımını oluşturmaktadır. Yaygın patojenler hemen hemen %80-90 oranında özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia*

coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* türleri gibi aerop gram-negatif bakterilerden oluşmaktadır. *Staphylococcus aureus* gibi gram-pozitif bakterilere bağlı infeksiyonların önemi giderek artmaktadır. *S. aureus*'a bağlı pnömoni diabetes mellitus, kafa travması ve bu gibi hastaların YBÜ'ye yatışlarında daha yaygın görülmektedir.

HKP'ler incelenirken rasyonel antibiyotik tedavisinin planlanabilmesi açısından (özellikle ampirik) olguların erken veya geç başlamasına göre ayrılmalıdır. Hastalığın meydana gelmesindeki esas fizyopatolojik mekanizma kolonize olan mikroorganizmanın mikroaspirasyon yoluyla akciğer parankimine ulaşmasıdır. Bu etkenler ya hastaneye yatışta var olan mikroorganizmalar olup toplum kökenli pnömoniler olarak (erken pnömoni) kabul edilir ki, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, metisiline duyarlı *S. aureus* ve *Legionella pneumophila* gibi patojenlerden oluşur. Altta yatan bir hastalık duru-

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Sedat KAYGUSUZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE
e-mail: skaygusuz@yahoo.com

munda gram-negatif basiller de öne çıkabilir. Anaerob bakteriler diğer bir grubu oluşturur. İkinci grup yatışta herhangi bir kolonizasyonun olmadığı ancak ilk dört günden sonra başlayan ve bu kolonizasyonun pnömoneye dönüşmesiyle gelişen geç pnömone olgularıdır. Gram-negatif bakteriler infeksiyon etkenlerinin %60'ını meydana getirir ve çoğunluğunu *P. aeruginosa*, *Klebsiella* ve *Acinetobacter* türleri oluşturmaktadır. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) gibi gram-pozitif etkenler daha çok altta yatan durumların varlığı ile beraber %20-40 oranında tespit edilmektedir. Üçüncü grup ise, herhangi bir kolonizasyon olmadan, doğrudan dış kaynaklı bir bulaş ile etkenin akciğer parankimine ulaşmasıyla meydana gelmektedir.

Distal bronşiyal örneklerde orofarengeal kommensallerin (viridans streptokoklar, koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS), *Neisseria* spp., *Corynebacterium* spp.) anlamlı derecede üremesini yorumlamak zordur, ancak bu mikroorganizmalar bağışıklığı zayıflamış konaklarda ve bazı normal bağışık hastalarda infeksiyona yol açabilir. Polimikrobiyal infeksiyon oranları akut solunum sıkıntısı sendromu olan hastalarda daha yüksek oranlarda görülmektedir.

HKP'ye yol açan spesifik çok ilaca dirençli (ÇİD) patojenlerin sıklığı; hastanelere, hasta popülasyonuna, antibiyotiklere maruziyete, YBÜ hastasının tipine, fazla yatış değişikliklerine, yerel sürveyans bilgilerine ve antibiyotik kullanım politikalarına göre değişmektedir. Anaerob mikroorganizmaları içeren HKP entü-

be olmayan hastalarda aspirasyonu takiben gelişebilir ancak VIP'li hastalarda nadir görülmektedir. Yapılan çalışmalarda %0-23 oranları elde edilmiştir.

Yaşlı hastalar pnömone hastalarının değişik bir popülasyonunu simgelemektedir. Bir çalışmada, 75 ve üzeri yaşta 104 ciddi pnömone hastada, *S. aureus* %29, enterik gram-negatif basiller %15, *S. pneumoniae* %9, *Pseudomonas* spp. %4 hemşire bakım evleri kaynaklı pnömonilerin en sık etkenleri olarak bulunmuştur. Diğer bir çalışmada 52 uzun süreli bakım altındaki 70 ve üzeri yaşta hastada (72 saatlik antibiyotik tedavisine cevap alınamayan) MRSA %33, gram-negatif enterikler %24, *Pseudomonas* spp. %14, invaziv tanı ile (bronkoskopi) en sık izole edilen ajanlar olmuştur. Bu çalışmada olguların %72'sinde en az iki, %23'ünde ise üç veya daha fazla altta yatan neden gösterilmiştir.

Mekanik ventilasyon altında olmayan HKP'li hastalarda spesifik patojenler için risk faktörleri ve bakteriyoloji hakkında bilgi azdır. Bir çalışmada infeksiyonlu mekanik ventilasyonlu hastaların %92'sinden izole edilen patojenler infekte ventile olmayan hastaların %72'sinde izole edilmiştir. Genelde ventile olmayan hastaların bakteriyolojisi ventile olanlarla benzerdir ve en sık görülen ÇİD patojenler; MRSA, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. ve *K. pneumoniae*'dir. Gerçekte bazı mikroorganizmalar (MRSA, *K. pneumoniae*) ventile olmayan hastalarda daha yüksektir. Halbuki bazı dirençli gram-negatif basiller VIP'li hastalarda (*P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp.) daha yaygındır.

Tablo 1. Çok ilaca dirençli (ÇİD) patojenlerin kolonizasyon ve infeksiyon için risk faktörleri.

Antimikrobiyal tedavi (son 90 gün içerisinde)
Yeni hospitalizasyon (≥ 5 gün)
Toplumda veya spesifik hastane ünitelerinde yüksek antibiyotik direnci
Sağlık bakım evleri için risk faktörlerinin varlığı:
90 gün içerisinde ≥ 2 gün hospitalizasyon
Hemşire veya diğer bakım evlerinde ikamet
Evde infüzyon tedavisi (antibiyotik içeren)
30 gün içerisinde kronik diyaliz
Evde yara bakımı
ÇİD patojenli ev üyesi
İmmünsüpresif hastalık ve/veya tedavi
ÇİD: Çok ilaca dirençli.

Yatan hastalarda, özellikle yoğun bakım ve transplant alıcılarında, ÇİD'li patojenlere bağlı HKP oranları dramatik bir şekilde artmaktadır. Tablo 1'de ÇİD patojenlerin kolonizasyon ve enfeksiyon için risk faktörleri özetlenmektedir.

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa HKP/VİP'e neden olan en yaygın ÇİD gram-negatif bakteriyel patojendir ve çoğu antimikrobiyal ajana karşı intrinsek direnci vardır. Bu direnç multipl efluks pompa aracılığıdır. Mutasyonla düzenlenebilir veya her zaman eksprese edilebilir.

Piperasilin, seftazidim, sefepim, diğer oksimino beta-laktamlar, imipenem, meropenem, aminoglikozidler veya florokinolonlara karşı direnç Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ve diğer ülkelerde artmaktadır. Bir dış membran porin kanalının (OprD) azalmış ekspresyonu hem imipenem hem de meropeneme karşı dirence yol açabilir veya OprD'deki değişimlere bağlı olarak imipeneme spesifik direnç gösterebilir. Ama bu diğer beta-laktamlarda görülmez. Şimdilerde bazı ÇİD *P. aeruginosa* izolatı yalnız polimiksin B'ye hassas bulunmaktadır. Karbapenemler, antipsödomonal penisilinler ve sefalosporinlere karşı aktif plazmid aracılıklı metallo beta-laktamazların kazancı hakkında kaygılar vardır.

İlk enzim olan IMP-1, 1991 yılında Japonya'da görülmüş ve önce *P. aeruginosa* ve *Serratia marcescens* arasında sonra da diğer gram-negatif patojenler arasında yayılmıştır. IMP tipi ve diğer karbapenemazları içeren *P. aeruginosa*'nın dirençli suşları Uzak Doğu, Avrupa, Kanada, Brezilya ve son zamanlarda da ABD'de rapor edilmiştir.

***Klebsiella, Enterobacter, Serratia* Türleri**

Klebsiella türleri intrinsek olarak ampisilin ve diğer aminopenisilinlere dirençlidir ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimiyle aztreonam ve sefalosporinlere direnç kazanabilir. Plazmidlerle kodlanan GSBL'ler sıklıkla aminoglikozidler ve diğer ilaçlara karşı direnç taşır, fakat GSBL üreten suşlar karbapenemlere karşı hassas kalır. Oksimino beta-laktam dirençli *K. pneumoniae*'nin %5-10'u bir GSBL üretmez fakat daha çok plazmid aracılıklı AmpC tipi enzim üretir. Bazı türler genellikle karbapeneme hassastır fakat bir dış membran porini kaybıyla direnç gelişebilir.

Enterobacter spp. indüklenebilir bir kromozomal AmpC beta-laktamaza sahiptir ve aynı zamanda oksimino beta-laktamlar ve sefoksitin ve sefotetan gibi α -metoksi beta-laktamlara direnç sonucuyla mutasyon yoluyla yüksek seviyede kolaylıkla eksprese edilirler, fakat karbapenemlere duyarlılıkları devam etmektedir.

Citrobacter ve *Serratia* türleri aynı indüklenebilir AmpC beta-laktamaza ve aynı direnç gelişim potansiyellerine sahiptir. Her ne kadar *E. coli*'nin AmpC enzimi indüklenebilir değilse de bazen yüksek derecede eksprese edilebilir. Plazmid aracılıklı direnç, GSBL üretimi gibi, hastane kökenli izolatlarda beta-laktamaz direnci için daha yaygın bir mekanizmadır ve hem *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarında hem de *Enterobacter* türlerinde artan bir şekilde tanımlanmaktadır.

Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia

Genel olarak *P. aeruginosa*'dan daha az virülen olmalarına rağmen, *Acinetobacter* türleri yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı artan direnç nedeniyle yine de problem patojenlerdir. İzolatların %85'ten fazlası, karbapenemlere duyarlıdır, fakat direnç hem IMP tipi metalloenzimlere hem de OXA tipi karbapenemazlara bağlı artmaktadır. Tedavide bir alternatif, *Acinetobacter* türlerine karşı direkt antibakteriyel aktivitesi olmayan, bir enzim inhibitörü olarak çalışan sulbaktamdır. *S. maltophilia*, *B. cepacia* ile ortak yaygın hastalıklardan ziyade solunum yollarında kolonize olmaya eğilimlidir ve metallo laktamazların her yerde bulunması nedeniyle genellikle karbapenemlere dirençlidirler. *S. maltophilia* ve *B. cepacia*, trimetoprim-sülfametoksazole, tikarsilin-klavulanik asite ya da florokinolonlara muhtemelen duyarlıdır. *B. cepacia* aynı zamanda seftazidime ve karbapeneme olağan şekilde duyarlıdır.

Metisiline Dirençli *S. aureus* (MRSA)

ABD'deki *S. aureus*'un neden olduğu YBÜ enfeksiyonlarının %50'den fazlası metisiline dirençli organizmalardan kaynaklanır. Bu oran ülkemizde de artmaktadır. MRSA, *mecA* geni tarafından kodlanan beta-laktam antibiyotikleri için afiniteyi azaltan bir penisilin bağlayıcı protein üretir. *MecA* geni bulunan suşlar, tüm ticari olarak elde edilebilir beta-laktamlara ve çoğu diğer antistafilokokal ilaçlara di-

rençlidir. Her ne kadar vankomisine orta duyarlı *S. aureus* (MİK 8-16 µg/mL) ve vankomisine yüksek dirençli *S. aureus* (MİK ≥ 32-1024 µg/mL) klinik örneklerden izole edilse de solunum yollarından elde edilen tüm suşlar linezolidlere duyarlı bulunmuştur. Linezolide dirençli *S. aureus* suşları şu anda nadir de olsa ortaya çıkmaya başlamıştır.

Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae

S. pneumoniae ve *H. influenzae* diğer risk faktörleri olmayan hastalarda erken başlangıçlı HKP nedenidir, geç başlangıçlı infeksiyonda yaygın değildir ve sıklıkla toplum kökenlidir. Günümüzde, çoğu *S. pneumoniae* suşu, değişmiş penisilin bağlayıcı proteinleri nedeniyle penisilinlere dirençlidir. Böyle değişmiş suşların bazıları sefalosporinlere, makrolidlere, tetrasiklinlere, klindamisine de dirençlidir. İn vitro olarak penisilinlere ve sefalosporinlere düşük ve orta seviyede dirence rağmen, bu ajanlarla tedavi edilen pnömokokal pnömoni ve bakteremili hastalarda klinik sonuçlar memnuniyet vericidir. ABD’de ÇİD suşların tümü vankomisin ya da linezolide duyarlıdır ve geniş spektrumlu kinolonlara da duyarlılığı değişmiştir. Penisilin ve ampisilinden başka antibiyotiklere karşı *H. influenzae*’nın direnci, tedavide problem oluşturmayacak kadar nadirdir.

Legionella pneumophila

L. pneumophila’nın HKP etkeni olduğuna dair bilgi değişkendir, fakat organ transplant alıcıları, HIV’lı hastalar gibi bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, ek olarak diabetes mellitus ve altta yatan akciğer hastalığı olan ya da son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda artmaktadır. Kortikosteroid kullanımı ve önceden antibiyotik kullanımı gibi nedenler görülme sıklığını (%10-20) artıran diğer faktörlerdir. *Legionella* türlerine bağlı HKP, organizmanın hastane su sistemlerinde bulunduğu yerlerde daha yaygındır. Tanımlama *Legionella* için kültürden çok *Legionella* üriner antijenin yaygınlığına dayanmaktadır.

Fungal Patojenler

Candida türleri ve *Aspergillus fumigatus* gibi mantarların oluşturduğu HKP organ transplantı, immünokompromize ve nötropenik hastalarda görülebilir fakat bağışıklık sistemi normal hastalarda oldukça nadirdir. Hastane kö-

kenli *Aspergillus* türleri infeksiyonları sporlar tarafından hava yoluyla taşındığını desteklemektedir ve kontamine hava boruları veya hastane yapıları gibi çevresel bir kaynakla ilişkili olabilir. Buna nazaran, *Candida albicans* ve diğer *Candida* türlerinin endotrakeal aspiratlarından izolasyonu yaygındır, fakat immün sistemi baskılanmış hastalarda pnömoniden ziyade sıklıkla hava yolu kolonizasyonu gösterir ve antifungal terapi ile tedavi nadiren gereklidir.

Viral Patojenler

Virüslere bağlı HKP ve VİP insidansı bağışık konaklarda düşüktür. İnfluenza, parainfluenza, adenovirüs, kızamık ve respiratuar sinitiyal virüs (RSV) gibi virüslere bağlı HKP ve VİP salgınları rapor edilmiştir ve genel olarak mevsimseldir. İnfluenza, parainfluenza, adenovirüs ve RSV nozokomiyal viral vakaların %70’ini oluşturmaktadır. RSV’nin bronşiyolit ve pnömoni salgınları immünokompetan erişkinlerde nadir, çocukluk yaşlarında daha yaygındır. Bu viral infeksiyonların tanısı hızlı antijen testi, viral kültür veya serolojik ölçümlere dayanmaktadır. İnfluenza A muhtemelen erişkin hastalarda HKP’nin en yaygın viral nedenidir. İnfluenza A veya B’li hastalarda pnömoni sekonder infeksiyona, virüse ya da her ikisine de bağlı olabilir. İnfluenza doğrudan infekte kişilerden öksürük, aksırık veya konuşması yoluyla diğer kişilere veya dolaylı olarak da kontamine araçlarla bulaştırılır. İnfluenza aşısı veya erken antiviral tedavi ile risk altında kişilerde, hastanede yatan veya bakım evlerindeki hastalarda yayılım önemli oranlarda azalmaktadır. Amantadin ve rimantadin yalnız influenza A’nın profilaksi ve tedavisinde etkili iken, nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir ve zanamivir) her iki influenza etkeninde de etkilidir.

KAYNAKLAR

1. Biberoglu K. Nozokomiyal pnömoni. Doğanay M, Ünal S (editörler). Hastane İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:519-30.
2. El Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:645-51.
3. El Solh AA, Aquilina AT, Dhillon RS, Ramadan F, Nowak P, Davies J. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1038-43.

4. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Health-care-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
5. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:27-72.
6. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: Recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-3):1-36.
7. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531-9.
8. Yüce A. Pnömoniler. Yüce A, Çakır N (editörler). *Hastane Enfeksiyonları*. 1. Baskı. İzmir: Güven Kitabevi, 2003:168-82.