

## Solunum Problemi Olan Hastada İnfeksiyon

# Hastane Kaynaklı Solunum Sistemi İnfeksiyonlarında Antibiyoterapi

Tansu YAMAZHAN\*

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

Hastane kökenli solunum sistemi infeksiyonları denildiğinde klinik olarak kastedilen tablo pnömonilerdir. Hastane kökenli pnömoniler (HKP) yoğun bakım infeksiyonlarının %25'inden fazlasından sorumludur ve 1000 hastaneye yatan olgudan 5-10'unda karşımıza çıkmaktadır. HKP'lerin yoğun bakım hastalarında özellikle ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP) olgularında yapılmış olan vaka kontrollü çalışmalarda mortaliteye katkısının %33-50 oranlarında olduğu saptanmıştır. Bu denli yüksek mortaliteye neden olması açısından HKP ve VIP'lerde tanının hem doğru hem de erken konmasının, dirençli bakteri infeksiyonlarını önlediği ve mortaliteyi de önemli oranda düşürdüğü gösterilmiştir.

HKP'lerde tedavi öncesinde klinik ve bakteriyolojik tanısal stratejilerin birlikte uygulanması önerilmektedir. Tanısal stratejilerin temel amacı, HKP'li hastalarda erken ve etkili antibakteriyel tedaviye karar vermek için uygun kültür örneği alınmasını sağlamak, akış şema-

sına uygun veya deeskalasyon tedavi seçeneklerini değerlendirmek ve ayırıcı tanıda pnömoni dışındaki akciğerle ilgili diğer klinik tabloların (konjestif kalp yetmezliği, atelektazi, pulmoner tromboemboli vb.) dışlamaktır. HKP veya VIP şüphesi varsa; kantitatif veya semikantitatif kültür ve mikroskopik inceleme için alt solunum yolu örneğinin alınması ve hem klinik şüphe hem de mikroskopi sonucu negatif olmadığı sürece ampirik antimikrobiyal tedaviye hemen başlanması, önerilen akış şemasıdır. Bu şemaya göre ikinci-üçüncü günler klinik yanıt ve kültür sonuçlarının değerlendirilmesi (ateş, lökositöz, akciğer grafisi, oksijenasyon, hemodinami, organ fonksiyonları) ve klinik yanıt olan hastada kültür negatif ise tedavinin kesilmesi, kültür pozitif ise deeskalasyon yapılarak antibakteriyel etki spektrumunun daraltılması veya tedaviye yedi-sekiz gün daha devam ettirilmesi düşünülür. Klinik yanıt sağlanamayan hastalarda ise, kültür negatifse; diğer patojenlerin araştırılması, diğer klinik tanılarının ya da

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Tansu YAMAZHAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR  
e-mail: tansu.yamazhan@ege.edu.tr

diğer bölge infeksiyonlarının araştırılması yoluna gidilirken, kültür pozitifse antibakteriyel tedavi modifikasyonunun yapılması düşünülmelidir.

HKP klinik tanısı konarak antibiyotik tedavisine başlama kararı verilmişse, dikkat edilmesi gereken noktalar; pnömoninin başlangıç zamanı, yüksek riskli potansiyel çoklu dirençli (ÇİD) bakteri infeksiyonu olasılığı ile mortaliteyi artıran diğer faktörlerin varlığının araştırılmasıdır. Buna göre hastaları üç grupta incelemek mümkündür (Şekil 1).

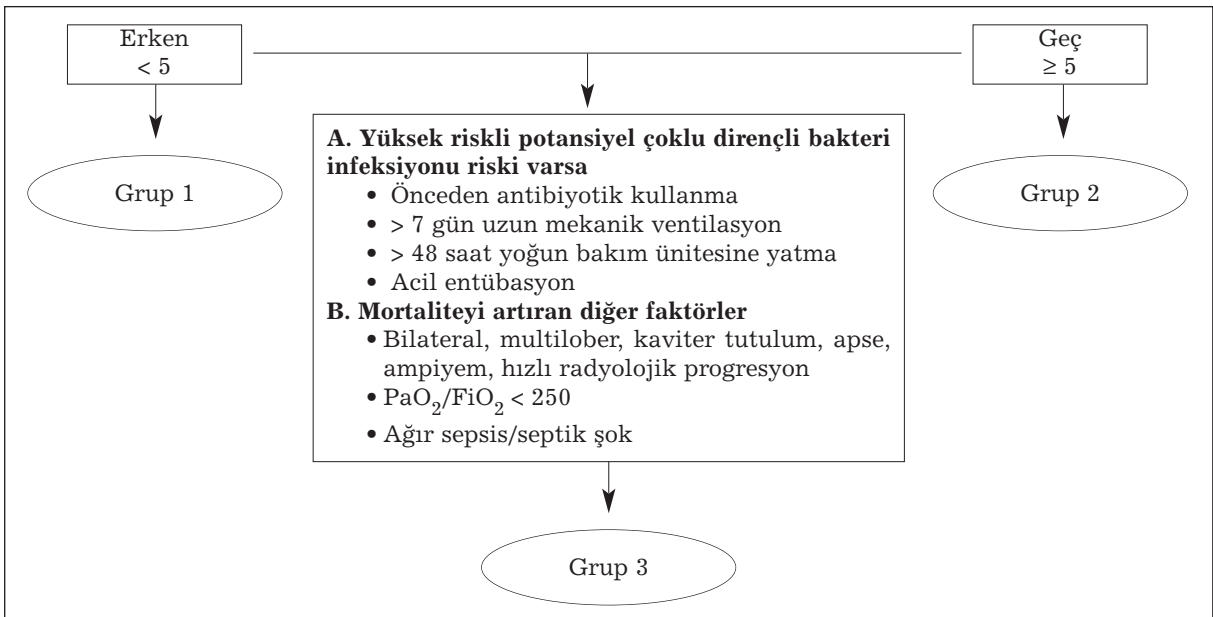
HKP'lerde pnömoninin geç başlangıçlı (grup 2) olması ile etkenin ÇİD'li bir bakteri olması, ampirik tedavide antibakteriyel spektrumu geniş ya da sınırlı olan bir antibakteriyelin seçimine karar verilmesini sağlamaktadır. Son tedavi rehberlerinde eskiden olduğu gibi HKP'leri sadece başlangıç zamanına göre erken ve geç olarak ayırmanın sakıncalı olabileceği, potansiyel ÇİD'li bir bakteri için risk faktörlerinin varlığının değerlendirilerek ampirik tedaviye karar verilmesinin daha doğru bir yaklaşım olduğu belirtilmektedir. Bunda özellikle erken başlangıçlı HKP olarak sınıflandırılan birçok olgunun, öncesinde sağlık bakımı verilen yerden ya da diyaliz merkezi gibi birimlerden sevk edilmesinin ve ÇİD'li bakteri infeksiyonu riski taşımasının etkili olduğu bildirilmektedir. Sağlık bakımı ile ilişkili pnömo-

ni olarak adlandırılan bu grubun bakteriyolojik olarak, HKP grubuna benzer olduğu da bilinmektedir.

### AMPİRİK TEDAVİ

HKP ve/veya VIP'lerde ampirik antimikrobiyal tedavinin uygun olarak yapılması, mortaliteyi düşürmesi açısından çok önemlidir. Çalışmalarda, uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi başlandığı durumlarda, kültür sonucu ile tedavi değişikliği söz konusu olsa bile bu değişikliğin mortaliteyi düşürmede etkili olmayacağı bildirilmektedir. Eğer hastada ÇİD'li bakteri infeksiyonu riski ya da mortaliteyi artıran risk faktörleri yoksa ampirik tedavide Tablo 1'de bildirilen antibakteriyeller önerilmektedir. Bu grupta ampirik antimikrobiyal etki spektrumunun geniş olması ve *Pseudomonas aeruginosa*'yı kapsamaması gerekmez. Bu hastalarda ampirik tedavi beta-laktamaz inhibitörlü penisilin veya ikinci-üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilebilir.

HKP'lerde infeksiyonun potansiyel ÇİD'li bir bakteriye bağlı olma olasılığını belirleyen birtakım risk faktörleri tanımlanmıştır (Tablo 2). Yapılan çalışmalarda bu risk faktörleri içinde, mekanik ventilasyonun süresi (> 7 gün), daha önce antibiyotik kullanılması ile daha önce geniş spektrumlu antibiyotik (üçüncü kuşak sefalosporin, kinolon, karbapenem) kullanımının ÇİD'li bakteri infeksiyonlarının geli-



Şekil 1.

**Tablo 1. ÇİD'li bakteri riski olmayan ve erken başlangıçlı HKP ve VIP'lerde ampirik tedavi seçenekleri.**

Etken	Öneri
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	Seftriakson VEYA
<i>Haemophilus influenzae</i>	Levofloksasin, moksifloksasin veya siprofloksasin VEYA
Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	Ampisilin-sulbaktam VEYA
Duyarlı gram-negatif basil	Ertapenem

\* Penisilin dirençli veya çoklu ilaç dirençli pnömokok kökenlerinin artması nedeniyle siprofloksasinden ziyade levofloksasin ve moksifloksasin tercih edilir.

**Tablo 2. HKP'lerde ÇİD'li bakteri infeksiyonları için risk faktörleri.**

- Son 90 gün içinde antibiyotik kullanma öyküsü
- Yakın zamanda 5 gün ya da daha uzun süreli hospitalizasyon öyküsü
- Toplumda ya da hastanın bulunduğu üniteye yüksek antibiyotik direnci
- HKP için risk faktörlerinin varlığı:
  - Son 90 gün içinde 2 günden uzun süreli hospitalizasyon öyküsü
  - Sağlık merkezi ya da bakım evinde kalma
  - Evde antibiyotik tedavisi uygulama
  - Kronik diyaliz öyküsü
  - Aile üyelerinde çoklu ilaç dirençli patojen varlığı
- İmmünsüpresif hastalık varlığı ve/veya tedavisi

şimi içinde öne çıkan faktörler olduğu belirlenmiştir.

HKP'lerde tedavide problem yaşanan ve bu nedenle yapılmış tüm çalışmaların ana hedefini oluşturan grup, ÇİD'li bakteri ile infekte olan gruptur. Bu grup hastalarda başlangıç antimikrobiyal ilaç spektrumu *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.'yi kapsayacak şekilde olmalıdır. Bu patojenlerin yüksek direnç potansiyeli ve mortal seyirli pnömonilerden sorumlu olmaları nedeniyle tedaviye uygun bir kombinasyon ile başlanması önerilmektedir. Antipsödomonal etkili bir penisilin (piperasilin-tazobaktam), sefalosporin (sefepim, seftazidim, sefoperazon-sulbaktam) veya karbapenemlerden (imipenem, meropenem), ünite verilerine uygun olarak seçilecek bir aminoglikozid veya antipsödomonal etkili bir kinolon olan siprofloksasin ile kombine edilmelidir. Ancak etkenin *P. aeruginosa* olması durumunda tedavi sırasında indüklenebilecek pompa direnci nedeniyle kar-

bapenem-kinolon kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Bu grup hastalarda önemli olan bir diğer konu da, ampirik tedavide metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'a etkili ajanın eklenip, eklenmeyeceği konusudur. Genel olarak kabul gören görüş, MRSA için risk faktörü varsa ve başlangıç ampirik tedaviye 72 saat içinde yanıt alınamıyorsa glikopeptid veya linezolidin tedaviye eklenmesi yönündedir.

HKP'lerde ampirik antibakteriyel tedavi konusunda dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli konu da, hastanenin lokal bakteriyolojik paternini doğru olarak bilmesidir. Her hastane ve her yoğun bakım ünitesi, kendi olası etkeni ile bu etkenin antibiyogramı konusunda fikir sahibi olmalıdır. Yine ampirik tedavi kararında yakın zamanda kullandığı antibiyotik grubunun öğrenilmesi ve aynı gruba direnç gelişme potansiyelinin azaltılması açısından mümkünse farklı gruptan bir antibakteriyelin seçilmesi önerilmektedir.

### **KOMBİNE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ/ MONOTERAPİ**

HKP ve/veya VIP'lerde bir diğer önemli konu, ampirik tedavide monoterapi ya da kombine tedavi uygulamalarıdır. Gram-negatif bakteri pnömonilerinde kombine antibakteriyel uygulanması özellikle etkenin *P. aeruginosa* olduğu durumda sinerjinin sağlanması açısından birçok çalışmada önerilmektedir. Kombine antibakteriyel tedavinin *P. aeruginosa* veya *Enterobacter* spp.'nin üçüncü kuşak sefalosporinle tedavileri sırasında gelişebilecek olan direncin önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak antibakteriyel direnç gelişiminin bu şekilde önlenmesi kesin olarak kanıtlanmış bir veri değildir. Bu konuda yapılmış bazı çalışmalarda *P. aeruginosa* pnömonilerinde bir beta-laktam ile beta-laktam + aminoglikozid kombinasyonu karşılaştırılmış ve klinik düzelme açısından kombinasyonun, monoterapiden üstün olmadığı

**Tablo 3. Geç başlangıçlı veya potansiyel ÇİD’li bakteri infeksiyon riski varlığında veya mortaliteyi artıran diğer faktörler varlığında HKP/VİP’lerde ampirik antibakteriyel tedavi seçenekleri.**

Etken	Öneri (kombinasyon)
Tablo 1 etkenleri ve	
<i>P. aeruginosa</i>	Sefepim, seftazidim VEYA
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (GSBL pozitif)*	İmipenem, meropenem VEYA
<i>Acinetobacter</i> spp.	Piperasilin-tazobaktam + Siprofloksasin, levofloksasin VEYA Amikasin, gentamisin, tobramisin +
Metisilin dirençli <i>S. aureus</i> **	Vankomisin, linezolid
<i>Legionella pneumophila</i>	Kombinasyon rejimi bir aminoglikozidden ziyade, bir makrolid (azitromisin) VEYA bir kinolon (siprofloksasin VEYA levofloksasin) içermelidir.

\* GSBL’ye sahip bir köken ise ya da *Acinetobacter* spp. şüphesi varsa karbapenem tercih edilmeli.

\*\*MRSA için risk faktörleri bulunuyorsa veya lokal olarak yüksek risk varsa glikopeptid ya da linezolid eklenebilir.

ğlı bildirilmektedir. Ancak yine de kombine antibakteriyel uygulamasının, ampirik olarak daha geniş antibakteriyel etki spektrumu sağladığı bunun da en azında ÇİD’li bakteri infeksiyonları söz konusu olduğunda en azından kombinasyondaki bir ilacın etkinliği sağlaması açısından faydalı olduğu belirtilmektedir. Kombinasyon tedavisi antagonizmi önlemesi açısından farklı antibiyotik gruplarından oluşmalıdır. Gram-negatifler için beta-laktam, kinolon ve aminoglikozid grubu ilaçlardan ikisi seçilmelidir. Kinolonların aminoglikozidlere göre akciğer dokusu konsantrasyonlarının daha iyi olması ve daha az nefrotoksik olmalarına rağmen, son yıllarda sürvi açısından aminoglikozid içeren rejimlerin, kinolonlu rejimlerden üstün olduğu bildirilmektedir. Kombinasyon rejiminde aminoglikozid bulunuyorsa ve klinik yanıt sağlanmışsa, aminoglikozid tedavisinin beş-yedi gün sonra kesilmesi önerilmektedir. Monoterapi, kombinasyon tedavisinden daha ucuz olması, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması ve böylece ÇİD’li patojene bağlı infeksiyon gelişimi riskini azaltması açısından önerilmektedir. Potansiyel ÇİD’li bakteri infeksiyon riski olmadığı durumlarda ve

özellikle MRSA pnömonilerinde monoterapi standart olarak önerilmektedir. Yine ılımlı HKP’lerde (CPIS skoru < 6) siprofloksasin monoterapisinin başarılı olduğu bildirilmektedir. Ancak monoterapide dozun optimal olarak verilmesi önemlidir. Ciddi VİP tedavisinde uzlaşma raporları, başlangıç tedavisinin kombinasyon olarak başlanması gerektiği, alt solunum yolu kültürleri dirençli bir bakteri infeksiyonunu göstermiyorsa, tekli antibakteriyel tedaviye dönülebileceğini belirtmektedir.

### UYGULAMA YOLU ve DOZ

HKP ve/veya VİP’lerin tedavisinde klinik etkinlik sadece uygun antibakteriyel tedavinin verilmesi değil, uygulanan antibakteriyelin optimal doz ve yol (oral, intravenöz, aerosol) ile verilmesiyle sağlanmaktadır. Uygulanacak olan antibakteriyelin farmakodinamik özellikleri bilinerek tedavi planlanmalıdır. Beta-laktam grubu antibakteriyeller, serum konsantrasyonlarının %50’si oranında akciğer doku konsantrasyonuna ulaşırken, kinolonlar ve linezolid bronşiyal sekresyonlarda serumla aynı konsantrasyonda bulunmaktadır. HKP ve/veya VİP’li hastalarda antibiyoterapiye intravenöz olarak başlanır ancak yanıtın sağlandığı hastalarda ve belli durumlarda oral tedaviye başlanabilir. Kinolonların ve linezolidin oral biyoyararlanımı, intravenöz form ile aynıdır. Bu nedenle bu antibakteriyellerde, ardışık tedavi olarak oral form ile devam edilebilir.

### LOKAL veya AEROSOL ANTİBAKTERİYEL UYGULAMALARI

Son yıllarda HKP ve/vaya VİP tedavisinde üzerinde uğraşılan bir diğer konu; lokal antibiyotik uygulamalarıdır. Alt solunum yollarına lokal uygulama veya aerosolizasyon uygulamaları geçmişte en çok aminoglikozid ve polimiksin B için denenmiştir. Bu konuda sadece bir tane prospektif randomize çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada VİP tedavisinde intravenöz uygulamaya ilave olarak lokal olarak da tobramisin uygulanmıştır. Bu çalışmada lokal tobramisin uygulamasının plaseboya göre daha iyi mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmasına rağmen daha iyi klinik etkinlik sağlamadığı saptanmıştır. Aerosolize antibiyotiklerin, sistemik antibakteriyel tedaviye yanıtız ve yüksek minimum inhibitör konsantrasyonu değerlerine sahip bakteri infeksiyonlarının tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmektedir. Bu konuda,

ÇİD'li *P. aeruginosa*'nın etken olduğu VIP tedavisinde sistemik antibakteriyel tedaviye yanıt-sız ancak tedaviye aerosol olarak aminoglikozid veya polimiksin B ilave edildiğinde klinik olarak yanıt alındığını bildiren anektodal raporlar bulunmaktadır. Ancak son yıllarda uzlaşşı raporlarında lokal uygulamaların dirençli bakteri infeksiyonlarına neden olabileceği bu nedenle de bu konuda net bir öneri yapılmadan önce daha fazla çalışma yapılmasının gerekli olduğu görüşü ağır basmaktadır.

### TEDAVİ SÜRESİ

HKP ve/veya VIP'lerde etken; *Haemophilus influenzae* veya *Streptococcus pneumoniae* olduğu durumlarda antibakteriyel tedavi ile bu bakterilerin trakeal aspiratlardan daha kolay eradike olduğu saptanmıştır. Ancak etkenler, Enterobacteriaceae spp., *S. aureus* veya *P. aeruginosa* olduğu durumlarda, uygulanan tedaviye in vitro duyarlılık söz konusu olsa bile bu patojenlerin solunum sisteminde daha uzun süreli persistanı söz konusu olmaktadır. Tüm klinik parametrelerde düzelleme genellikle antibiyotik tedavisine başlandıktan sonra ilk altı gün içinde olmaktadır. Tedavi süresinin 14 gün veya daha fazla uzatılması, genellikle tedavinin ikinci haftasında Enterobacteriaceae spp. ve *P. aeruginosa* gibi bakterilerle yeni kolonizasyonlara ve belki de yeni bir pnömoni epizoduna neden olmaktadır. Çok merkezli randomize bir klinik çalışmada, uygun tedavi başlanmış olan VIP'li olgularda ampirik tedavinin sekiz gün veya 14 gün süre ile uygulanması arasında klinik yanıt açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Ancak son yıllarda, kısa tedavi süresi ile daha fazla relaps gözlenen *P. aeruginosa* veya *Acinetobacter* spp. pnömonilerinin farklı olarak değerlendirilmesi ve tedavi sürelerinin klasik olarak 14 veya 21 güne tamamlanması önerilmektedir.

**Tablo 4. Geç başlangıçlı pnömoni veya ÇİD'li bakteri infeksiyonu şüphesi olan hastalarda ampirik antibakteriyel tedavide kullanılan antibiyotiklerin erişkin dozları.**

Antibiyotik	Doz
<b>Antipsödomonal sefalosporinler</b>	
Sefepim	1-2 g, 8-12 saatte bir
Seftazidim	2 g, 8 saatte bir
<b>Karbapenemler</b>	
İmipenem	500 mg 6 saatte bir veya 1 g 8 saatte bir
Meropenem	1 g, 8 saatte bir
<b>Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü</b>	
Piperasilin-tazobaktam	4.5 g, 6 saatte bir
<b>Antipsödomonal kinolonlar</b>	
Levofloksasin	750 mg/gün
Siprofloksasin	400 mg, 8 saatte bir
Vankomisin	15 mg/kg, 12 saatte bir
Linezolid	600 mg, 12 saatte bir

### KAYNAKLAR

1. Akalın H. Hastane kökenli pnömoni. Arman D, Ulusoy S (editörler). Alt solunum Yolu İnfeksiyonlarının Tedavisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004.
2. American Thoracic Society Documents. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Resp Crit Care Med 2005;171:388-416.
3. Arman D, Uçan ES. Hastane kökenli pnömonide antibiyotik tedavisi. Arman D, Uçan ES (editörler). Hastane Kökenli Pnömoni ve Tedavisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004.
4. Koenig S, Truwit J. Ventilator-associated pneumonia. Diagnosis, treatment and prevention. Clin Microbiol Rev 2006;19:637-57.