

# Hastane Kökenli Pnömonide Antimikrobiyal Tedavi

Dr. Semra ÇALANGU\*

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

Pnömoni, hastane kökenli infeksiyonlar arasında en ağır seyirli olanıdır. Etken *Pseudomonas aeruginosa* veya *Acinetobacter* spp. olduğu zaman mortalite %70'e varabilir (1). Tanı koymadaki güçlükler yanında tedavi ilkelerinin saptanması ve bir kılavuz önerilmesi de hayli zordur, çünkü her hastanenin kendine özgü bir mikrobiyolojik florası vardır ve empirik tedavi ilkeleri, bu özgül floraya ilişkin epidemiyolojik verilere dayanmalıdır.

Genel olarak, nozokomiyal pnömoninin en sık sebebi enterik gram negatif çomaklardır. *Staphylococcus aureus*, anaeroblar, daha seyrek olarak *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* de etyolojik ajanlar arasında sayılabilir (2). Ancak etyolojik ajanı saptamak için kullanılan yöntemin çok önemli olduğu, yöntemler arasında özgüllük ve duyarlılık açısından bir hayli fark bulunduğu ve doğal olarak, elde edilen bakterinin kolonizasyonu mu yoksa infeksiyonu mu gösterdiğini söylemenin her zaman mümkün olmadığı akılda tutulmalıdır.

Kanada Uzlaşma Grubu'nun ve Amerikan Toraks Derneği (ATS)'nin raporlarına göre sadece

hastaneye yatmak bile şu potansiyel patojenlerle nozokomiyal pnömoniye yakalanmak için yeterli bir risk faktörüdür: *Enterobacter* spp., *E. coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *S. marcescens*, metisiline duyarlı *S. aureus* (3,4). Bu nedenle herhangi bir nozokomiyal pnömonide, özellikle hastaneye yattıktan sonraki ilk 5 gün içinde ortaya çıkan "erken" pnömonilerde empirik tedavi için şu antibiyotiklerden herhangi biri seçilebilir (4):

- Sefazolin + gentamisin
- Sefuroksim gibi bir 2. kuşak sefalosporin
- Sefotaksim, seftriakson gibi anti-pseudomonal olmayan bir 3. kuşak sefalosporin
- Ampisilin/sulbaktam gibi bir  $\beta$ -laktam- $\beta$ -laktamaz inhibitörü
- Ofloksasin, siprofloksasin gibi bir florokinolon

Kafa travması, koma, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, yeni geçirilmiş influenza anamnezi *S. aureus* pnömonisi için risk faktörleridir (5). Hasta önceden antibiyotik kullanmışsa ve/veya hastanede uzun süreden beri yatmakta ise bu stafilokokların metisiline dirençli (MRSA) olması olasılığı daha fazladır. MRSA'nın endemik olduğu hastanelerde risk daha da yüksektir (6). Bütün bu durumlarda, yukarıda önerilen antibiyotiklerden birine vankomisin de ekleyerek empirik tedaviye başlanmalıdır (2-4).

Hastanın hastanede yatış süresinin uzaması, mekanik ventilasyon veya trakeostomi uygulan-

ması, önceden antibiyotik kullanılmış olması MRSA dışında *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp. gibi dirençli gram negatif çomak pnömonilerine de yatkınlığı arttırırlar. Altta yatan kronik akciğer hastalığı, malnütrasyon, yoğun antibiyotik veya yüksek doz kortikosteroid kullanımı pnömoni etkenleri arasında *P. aeruginosa*'nın ön sırada düşünülmesini gerektirir. Yoğun bakım biriminde izlenmesi gereken, dakika solunum sayısı 30'un üzerinde olan, arteriyel oksijen basıncını %90'ın üzerinde tutmak için %35'ten fazla oksijen gerektiren, radyolojik bulguları hızla kötüleşen, multiorgan yetmezliği ve sepsis tablosunda olan hastalar "ağır pnömoni" olarak kabul edilirler (3,4). Pratik olarak yoğun bakım biriminde ve mekanik ventilasyon altında gelişen her pnömoniyi ağır pnömoni olarak kabul etmek gerekir. Bu hastalarda da, pnömoni yatıştan kaç gün sonra gelişirse gelişsin, olası etkenler arasında *P. aeruginosa* ön sıralarda yer alır (7). Bütün bu durumlarda empirik tedaviye anti-pseudomonal etkinliği olan bir kombinasyonla başlanmalıdır:

- **$\beta$ -laktam + aminoglikozid kombinasyonu:** Böyle bir kombinasyonla *P. aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel sinerji sağlamak mümkündür. *P. aeruginosa*'ya etkili  $\beta$ -laktam antibiyotikler arasında anti-pseudomonal penisilinler (piperasilin, mezlosilin, tikarsilin/klavulanat, piperasilin/tazobaktam), anti-pseudomonal sefalosporinler (seftazidim, sefoperazon, sefoperazon/sulbaktam, sefepim), aztreonam, karbapenemler (imipenem, meropenem) sayılabilir. Bu antibiyotiklerden biri amikasin, tobramisin veya netilmisin ile kombine edilir. Hangi aminoglikozidin tercih edileceği, o hastanenin duyarlılık verilerine göre belirlenmelidir.

Aminoglikozidler konsantrasyona bağlı bakterisidal aktivite gösterirler ve uzun bir postantibiyotik etkiye sahiptirler. Bu nedenle günde bir kez ve tek dozda uygulanabilirler.

- **İki  $\beta$ -laktam kombinasyonu:** Bu kombinasyon antibakteriyel sinerji sağlamaz. Ayrıca, kuramsal da olsa,  $\beta$ -laktamlardan birinin indüklediği  $\beta$ -laktamazın her iki antibiyotiği inaktive etmesi olasılığı vardır. Böbrek fonksiyonlarının yakından izlenemediği ve aminoglikozid toksisitesinin çekince yarattığı durumlarda bir seçenek olarak düşünülebilir. Ancak bu durumda da penisilinler, sefalosporinler ve aztreonamın postantibiyotik etkisinin olmadığı ve kullanım sırasında

antibiyotiğin kan düzeyini MIC değerinin üzerinde uzun süre tutabilmek için sık aralıklarla vermek gerektiği unutulmamalıdır. Buna karşılık karbapenemler, diğer  $\beta$ -laktamlar gibi zamana bağlı bakterisidal aktivite gösterdikleri halde, *P. aeruginosa* da dahil olmak üzere tüm gram negatif bakterilere karşı postantibiyotik etkiye sahiptirler.

- **$\beta$ -laktam + florokinolon kombinasyonu:** Bu kombinasyon da antibakteriyel sinerji göstermez. Fakat aminoglikozid verilemeyen durumlarda yukarıdakinden daha iyi bir kombinasyondur. Çünkü ofloksasin ve siprofloksasin gibi kinolonlar akciğer parankimine çok iyi geçerler ve solunum salgılarında yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar. Aminoglikozidler gibi konsantrasyona bağlı bakterisidal aktivite gösterdikleri için de, hastanın yaşına ve böbrek fonksiyonlarına göre en yüksek dozda verilerek en yüksek doruk düzeyine ulaştırılmalıdır. Farmakokinetik özellikleri nedeniyle ofloksasin günde tek doz uygulanabilir.

Anaerob bakteriler genellikle nozokomiyal pnömoni etkenleri arasında sayılmazlar. Ancak bir torakoabdominal cerrahi izleyen veya aspirasyon sonrası gelişen nozokomiyal pnömonilerde anaerobların da katkısı olabilir. Trakeobronşiyal örneklerde anaerobların izole edilmesi, her ne kadar mutlaka anti-anaerob tedaviyi gerektirmese de, yukarıda belirtilen empirik tedavi seçenekleri arasında bir  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörü kombinasyonunu veya bir karbapenemi tercih etmek daha güvenli bir yaklaşım olur.

*Legionella* spp.'de nozokomiyal pnömoninin sık rastlanan bir etkeni değildir. Bazı birimlerde su kaynaklı olarak yayılabilir ve özellikle kortikosteroid veya sitotoksik tedavi gören hastalarda pnömoniyeye yol açabilir. Bu durumda yukarıdaki tedavi seçeneklerine bir makrolid eklenmelidir.

Nozokomiyal pnömonide kombine antibiyotik tedavisi mi uygulanmalıdır, yoksa monoterapi yeterli midir? Bu sorunun kesin bir yanıtı yoktur. Genel olarak, yoğun bakım gerektirmeyen, bakteriyemiye yol açmayan ve *Pseudomonas* dışı etkenlerle oluşan hastane pnömonilerinde monoterapi, kombine tedavi kadar etkili bulunmuştur (8,9). Seftazidim, sefepim, florokinolonlar,  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörleri, karbapenemler nozokomiyal pnömonide monoterapi için uygun antibiyotiklerdir. Tedaviye mutlaka intravenöz yoldan başlanmalıdır, yanıt alındıktan sonra oral

preparatlara da geçilebilir. Kinolonlar nozokomiyal pnömoninin ardışık tedavisi için çok uygun antibiyotiklerdir.

Sorumlu etken *Enterobacter* spp. ise in vitro duyarlılık sonuçları ne olursa olsun, bir 3. kuşak sefalosporin tek başına kullanılmalıdır. In vivo  $\beta$ -laktamaz indüksiyonu olasılığı nedeniyle ya kombine edilmeli, ya da  $\beta$ -laktam dışı bir antibiyotikle monoterapi uygulanmalıdır.

Pnömoni etkeni *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* gibi monoterapi sırasında direnç geliştirme olasılığı yüksek bakteriler ise mutlaka kombine tedavi yapılmalıdır (3,4,10). Bir nozokomiyal pnömonide empirik tedaviye tek bir antibiyotikle başlanmış ve kültürde *P. aeruginosa* üremişse, ilk antibiyotiğe duyarlı bile olsa, tedavi sırasında direnç gelişmesini önlemek için zaman geçirmeden ikinci bir antibiyotik eklenmelidir. *P. aeruginosa* infeksiyonunun sık görüldüğü hastanelerde empirik tedaviye iki anti-pseudomonal antibiyotikle başlamak ve ancak kültür sonuçları ile *P. aeruginosa* saf dışı edildiğinde bunlardan birini kesmek, çok daha güvenli bir yoldur. Bu bakterilerle oluşan nozokomiyal pnömonilerde sefpirom gibi 4. kuşak sefalosporinlerin tek başına kullanılabilmesini düşündüren bazı çalışmalar varsa da henüz elimizde yeterli klinik veri bulunmamaktadır (11).

Antimikrobiyal tedavinin süresi konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Ancak *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. gibi dirençli gram negatif çomakların ve MRSA'nın etken olduğu pnömonilerde iyileşme sürecinin hayli uzun olduğu gözönüne alınırsa tedavinin en az 14-21 gün sürdürülmesi doğru olur. Bu süre, hematogen yoldan gelişen pnömonilerde 4-6 haftaya kadar uzatılmalıdır.

Ülkemizde, nozokomiyal pnömoninin empirik antimikrobiyal tedavisine ilişkin bir kılavuz hazırlama çalışmaları sürdürülmektedir (Bakınız; Sayfa 81). Böyle bir kılavuzun kendi olgularımızdaki etyolojik ve epidemiyolojik verilere dayanandırılması ve kendi koşullarımıza uygun bir biçimde hazırlanması gerekmektedir. ATS'nin algoritmik tedavi yaklaşımı Türkiye'nin koşullarına çok uygun olmayabilir. Örneğin nozokomiyal pnömoninin hafif-orta-ağır şeklinde sınıflandırılması ve empirik tedavinin buna göre yönlendirilmesi tüm hastanelerin benzer standart koşullara sahip olması ile mümkündür. Aynı şekilde, pnömo-

ninin erken ve geç başlangıçlı olarak ayrılması ve empirik tedavinin buna göre seçilmesi de tanıyanılgılarına ve uygun tedavinin gecikmesine yol açabilir. Araştırmalar, erken gelişen nozokomiyal pnömonilerde bile *S. pneumoniae* veya *H. influenzae* ile değil, çoğu kez dirençli gram negatif çomakların etken olduğunu göstermektedir (12,13). Bunun nedeni büyük olasılıkla hastane içinde veya dışında geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun ve denetimsiz bir şekilde kullanılmakta oluşudur.

Sonuç olarak, ülkemizde de nozokomiyal pnömoninin tanısına ve başlangıç tedavisine yönelik bir kılavuza gereksinim vardır ve bu kılavuz mümkün olduğu kadar yön gösterici, anlaşılması ve uygulanması kolay olmalıdır. Böyle bir kılavuz hazırlanmaya dek, gelişigüzel bir tedavi uygulamak yerine ATS önerilerine uymak doğru olacaktır (4).

#### KAYNAKLAR

1. Fagon JY, Chastre J, Hance A, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
2. Niederman MS. An approach to empiric therapy of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am* 1994;78:1123-41.
3. Mandell LA, Marrie TJ, Niederman MS and the Canadian Hospital Acquired Pneumonia Consensus Group. Initial antimicrobial treatment of hospital acquired pneumonia in adults: a conference report. *Can J Infect Dis* 1993;4:317-21.
4. Campbell GD, Niederman MS, Broughton WA, Craven DE, Fein AM, Fink MP, Gleeson K, Hornick DB, Lynch JP, Mandell LA, Mason CM, Torres A, Wunderink RG. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;153:1711-25.
5. Rello J, Quintane E, Ausina V, Puzo C, Net A, Prats G. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;140:1320-4.
6. Rello J, Tottes A, Ricart M, Valles J, Gonzales J, Artigas A, Rodriguez-Roisin R. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1545-9.
7. 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.

8. LaForce FM. Systemic antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia: monotherapy versus combination therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989;8:61-8.
9. Fink MP, Sndyman DR, Niedeman MS, Leeper KV, Johnson RH, Heard SO, Wunderink RG, Caldwell JW, Schentag JJ, Siami GA. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:547-57.
10. Aoun M, Klastersky J. Drug treatment of pneumonia in the hospital: what are the choices? Drugs 1991;42:962-73.
11. Francioli P, Chastre J, Langer M, Santos JJ, Shah PM, Torres A. Ventilator-associated pneumonia: understanding epidemiology and pathogenesis to guide prevention and empiric therapy, CMI 1997;3(supp 1):61-76.
12. Oktay HŞ. Yapay solunum uygulanan hastalarda akciğer infeksiyonları. Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, 1992.
13. Akça O. Yoğun bakımda nozokomiyal pnömoniler: Klinik yaklaşım ve prognoz. Uzmanlık tezi, İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, 1996.

**YAZIŞMA ADRESİ:**

Prof. Dr. Semra ÇALANGU  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon  
Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çapa-İSTANBUL

**HASTANE İNFEKSİYONLARI SİMPOZYUMU****(Uluslararası Katkı ile)****19-22 Mayıs 1999 - Kayseri****Müracaat:** Prof. Dr. Mehmet DOĞANAY

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları  
ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ