

# Hastane İnfeksiyonlarında Antimikrobiyal Tedavi İlkeleri

**Dr. Semra ÇALANGU\***

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

**H**astane infeksiyonlarında antimikrobiyal tedavi ilkelerinin saptanması ve uygulanması oldukça güçtür. Bu güçlüğü çeşitli nedenleri vardır: Hastane infeksiyonu etkenlerinin hastane dışı infeksiyon etkenlerinden çok farklı olması; bu farklılığın hastaneden hastaneye ve klinikten kliniğe değişkenlik göstermesi; antibiyotik duyarlılıklarındaki farklılıklar gibi. Hastane infeksiyonunun tanımında ve tanısında bile güçlükler vardır ve bu güçlük, hastanelerde gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımının başlıca nedenidir. Bu nedenle bu yazıda, önce hastanede yatmakta iken ateşi yükselen bir hastada ateşin infeksiyöz ve noninfeksiyöz sebepleri üzerinde durulacak ve ayırıcı tanıya yardımcı olabilecek bazı ipuçları verilecektir. Daha sonra nozokomial pnömoni, cerrahi yara infeksiyonu, üriner infeksiyon gibi en sık görülen hastane infeksiyonlarının tanısı ve empirik tedavisi ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Bu bilgilerin ışığı altında, son olarak, hastanede kullanılacak antibiyotikler ve nozokomial infeksiyonlarda empirik antibiyotik seçimi irdelenecektir.

Hastaneye yattığı sırada ateşi olmayan bir hastada yattıktan sonra ateş yükselirse, doğal olarak önce nozokomial bir infeksiyon akla gelir. Hasta bir ameliyat geçirmişse, solunum aygıtına bağlı veya kateterleri varsa ya da benzer bir girişim yapılmışsa nozokomial bir infeksiyonun düşünülmesi çok doğaldır. Hastanın yoğun bakım biriminde yatıyor olması bu olasılığı daha da güçlendirir. Ancak, hastanede yatarken ortaya çıkan her ateşin infeksiyon lehine yorumlanması hem infeksiyon dışı nedenlerin gözden kaçırılmasına, hem de gereksiz ve uygun olmayan antibiyotiklerin kullanılmasına yol açacaktır. İnfeksiyon dışı ateş sebepleri arasında nörolojik nedenler (konvülsiyon, serebrovasküler atak, serebral kanama...) habis hastalıklar (özellikle karaciğer, böbrek ve kolon tümörleri; lenfoma ve lösemi gibi kan hastalıkları), hematoma, miyokard infarktüsü, ilaç ateşi ve travmatik girişimlere bağlı geçici ateş yükselmeleri sayılabilir (1). İlke olarak, bu hastalarda kesin bir infeksiyon varlığı gösterilmedikçe veya hastanın klinik durumunda giderek kötüleşme eğilimi olmadıkça, gözü kapalı bir antibiyotiğe başlanmamalıdır. Hastada ateş dışında bir bulgu yoksa, yakın gözlem altında tutularak infeksiyona ilişkin başka belirtilerin de ortaya çıkması için beklenebilir. Ancak çoğu kez, bu “yakından izleme” yöntemi, izleyen hekim için çok yorucu ve “rahatsız edici” olduğundan gözardı edilir ve hekim “geniş spektrumlu bir antibiyotik vermenin dayanılmaz hafifliğine” kendini bırakır. Bu durumda klinik tablo

iyice karışır; ateş düşmezse ne yapılacağına karar verilemez. Üstelik ilaç yan etkileri ortaya çıkabilir, kültürler negatif kalır ve antibiyotik direncinin gelişmesi de kolaylaşır.

Genel olarak ateşin tek bir kez ve kısa süreli yükselmesi durumunda dikkatli bir fizik muayene dışında hiçbir şey yapmadan beklenmelidir. Ateşin sürmesine ek olarak lökositoz, hipotansiyon, taşikardi, takipne gibi bulguların da ortaya çıkması enfeksiyonu daha çok düşündürmelidir. Nozokomiyal enfeksiyon düşündüren her hastada empirik antibiyotik verilmeden önce kan kültürü, idrar kültürü (varsa yara, balgam vb. kültürü) alınmalı, tam kan sayımı, periferik formül ve idrar tahlili istenmelidir (1). Hastaya mekanik ventilasyon uygulanıyorsa mutlaka akciğer filmi çekilmelidir.

Buna karşılık, az da olsa, enfeksiyona rağmen ateşi yükselmeyen, hatta hipotermik olan hastalar da vardır. Çok yaşlı, geniş yanıkları olan, hemofiltrasyon uygulanan, antipiretik veya antiinflamatuvar ilaç verilen hastalarda ateş yükselmeyebilir ve enfeksiyon gözden kaçabilir. Hastane enfeksiyonlarının tanımlanması özellikle bu hastalarda çok önemlidir (2). Ayrıca hastanede yatmakta olan bir hastada açıklanamayan hipotansiyon, taşikardi, solunum güçlüğü, asidoz, oligüri, açıklanamayan lökositoz veya lökopeni, trombositoz veya trombopeni ağır bir sepsisin habercisi olabilir ve hemen empirik antibiyotik tedavisine başlanmasını gerektirebilir (3).

Hastane enfeksiyonu düşünülen hastada, enfeksiyon odağı saptansın-saptanmasın, kan kültüründe üreme olması tanı yönünden çok önemlidir. Burada kontaminasyon olmaması için örnek alırken özen göstermek gerekir. Fakat kontaminasyon olmasın diye kan örneğini besiyerine ekerken iğneyi değiştirmek gereksizdir (4). Bunun yerine, 10 dakika arayla iki farklı venden kan alınması önerilebilir. Örneklerden birinde üreme olurken diğerinde olmaması kontaminasyonu düşündürür (3). Mümkünse kan örneği venöz kateter içinden değil, doğrudan periferik venden alınmalıdır; mutlaka kateter içinden alınacaksa, kolonizasyon olasılığı nedeniyle, en son yerleştirilmiş olan kateter seçilmelidir. Kan kültürünün 24 saat içinde tekrarlanması da kontaminasyon-enfeksiyon ayırımına yardımcı olabilir.

Hastane enfeksiyonlarında empirik antibiyotik seçimi, hastanın yattığı birimin özelliklerine, bu birimdeki enfeksiyon etkenlerinin sıklığına ve

direnç durumuna göre yapılır. Doğru antibiyotik seçimi için bu verilerin önceden bilinmesi şarttır. Bu verilerin elde edilmesi de, ancak, antibiyotik verilmeden önce her hastadan uygun kültür örneklerinin alınması ile mümkündür. Böylece o hastanenin tüm birimlerindeki enfeksiyon etyolojisini ve direnç durumunu gösteren bir direnç haritası çıkarılabilir; her yeni enfeksiyonda etken olabildiğince doğru tahmin edilerek doğru antibiyotik seçilebilir. Dinamik olan bu harita sayesinde etyolojideki ve direnç durumundaki değişimler yakından izlenebilir.

Hastane enfeksiyonları arasında en sık görüleni üriner enfeksiyonlardır. Hastane enfeksiyonlarının %40 kadarını oluştururlar. Eğer hastada idrar sondası varsa, hemen her zaman akla önce sondaya bağlı enfeksiyon gelir. Oysa, sondası olan hastada idrar kültüründe üreyen bakteriyel ve fungal patojenler, çoğunlukla enfeksiyonu değil, kolonizasyonu düşündürür. Eğer ateşe ek olarak piyüri varsa ve idrar kültüründe üreme olmuşsa, o zaman sonda çekilmeli ve uygun antibiyotiğe başlanmalıdır (5). Piyüri yoksa, ya da idrar kültürü sonucu ile kan kültürü sonucu birbiriyle bağdaşmıyorsa, ateşi nozokomiyal üriner enfeksiyonla açıklamak çok zordur.

Üriner enfeksiyonlarda etken çoğunlukla gram negatif çomaklardır. En sık görülen etkenler *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Proteus* türleri, koagülaz negatif stafilokoklar ve *Candida albicans*'tır. İdrar kültürü alındıktan sonra empirik tedaviye 3. kuşak bir sefalosporin (seftriakson, seftaksim, seftazidim...), veya bir aminoglikozid (netilmisin, amikasin) ya da bir kinolon (siprofloksasin, ofloksasin...) ile başlanabilir. *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarının sık görüldüğü birimlerde tedaviye antipsödomonal etkinliği olan iki antibiyotik (örneğin seftazidim veya piperasilin ile birlikte amikasin) ile başlamak, kültür sonucu *Pseudomonas*'ı ekarte ederse antibiyograma uygun olarak tek bir antibiyotiğe geçmek doğru olur. Çoğul dirençli bakteri enfeksiyonlarının sık olduğu birimlerde, örneğin cerrahi yoğun bakım birimlerinde empirik tedavi için bir karbapenem (imipenem veya meropenem) seçilebilir. Tedavi sırasında idrar kültürü tekrarlanmalı, üreme olmasa bile antibiyotik tedavisine 14-21 gün devam edilmelidir. Nozokomiyal üriner enfeksiyonlarda ardışık tedavi uygulanabilir; yani parenteral yoldan başlanan antibiyotik tedavisine ateş ve diğer semptomlar gerileyince oral yoldan de-

vam edilebilir. Kinolonlar, özellikle ardışık tedavi için uygun antibiyotiklerdir.

Gram pozitif koklara bağlı nozokomiyal üriner infeksiyonlar, daha seyrek olmakla birlikte, hastane dışı üriner infeksiyonlardan daha sık görülür. Buna rağmen enterokok veya stafilokok infeksiyonlarına yönelik bir empirik tedavi yaklaşımı, üriner infeksiyonlarda önerilmez. Kalıcı idrar sondası olan hastalarda sık yapılan yanlışlıklardan biri de, hastaya profilaksi amacıyla antibiyotik vermektir. Antibiyotik profilaksisi dirençli mikroorganizmalarla infeksiyonu önlemediği gibi, tersine, kolonizasyonu da kolaylaştırabilir. Özellikle 30 günü aşan, uzun süreli kalıcı sondası olanlarda antibiyotik profilaksisinin yeri yoktur. Mesane kateteri olan hastada bakteriyüri beklenen bir durumdur ve bakteremi riski olmadığı tedavi edilmesi gerekmez.

Nozokomiyal pnömoni, hastane infeksiyonları arasında sıklık bakımından ikinci sırayı alır. Yoğun bakım birimlerinde ise ilk sıradadır. Yapay solunum uygulanan bir hastada endotrakeal sekresyonda veya trakeostomi aspiratında üreme olması hemen her zaman “nozokomiyal pnömoni” ile eş anlamlı sayılmakta ve geniş spektrumlu bir antibiyotik tedavisine başlanmaktadır. Oysa bu gibi durumlarda pnömoni tanısı koymak zordur ve bu durum, yoğun bakım birimlerinde gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımının başlıca nedenidir. Üreyen bakteri, genellikle hastane florası ile aynıdır ve endotrakeal tüpü veya trakeostomi tüpünü kolonize etmiştir. Kolonizasyon ile infeksiyonu birbirinden ayırmak için çeşitli yöntemler önerilmiştir (6-8). Ancak, genellikle bu sofistike yöntemlere başvurmadan da empirik antibiyotik tedavisine başlamak gerekir. Çünkü özellikle “ağır pnömoni”de mortalite hayli yüksektir.

Hastanede yatmakta iken ateşi yükselen bir hastada pnömoni düşünmek için ya klinik bulgularına ral veya matite gibi yeni bir bulgu eklenmeli, ya da akciğer filminde yeni bir infiltrat, konsolidasyon, plevral sıvı vb. gelişmelidir. Bu yeni bulgular, özellikle yoğun bakımdaki hastalarda infeksiyon dışı nedenlere (sıvı yüklenmesi, pulmoner emboli vb.) de bağlı olabileceği için, pnömoni tanısı koymak yetmez. Ek olarak, hasta balgam çıkarmalı veya balgamın niteliği değişmeli; sadece balgamda veya solunum salgılarında değil, kan kültüründen de etken izole edilmeli; ya da etken biyopsi, korunmuş fırça veya

transtrakeal aspirasyon ile alınan örnekten anlamlı düzeyde üretilmiş olmalıdır. Türk Toraks Derneği tarafından hazırlanan “Hastane Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi”nde tanı yöntemleri ve tedavi ilkeleri ayrıntılı olarak ele alınmıştır (9). Empirik tedavide en iyi yol gösterici, o birimin mikrobiyolojik florasıdır. Ayrıca seçilecek antibiyotiğin solunum salgılarına iyi penetre olması, bakterisidal olması ve mutlaka parenteral uygulanması gerekir.

Nozokomiyal pnömoninin en sık sebebi gram negatif enterik çomaklardır. Etken *P. aeruginosa* veya *Acinetobacter* spp. gibi nonfermentatif bir gram negatif çomak ise mortalite %70'e varabilir (10). Hastanın hastanede uzun süreden beri yatmakta oluşu, mekanik ventilasyon veya trakeostomi uygulanması, önceden antibiyotik kullanmış olması pnömoninin bu çoğul dirençli bakterilere bağlı olma olasılığını artırır (10,11). Buna karşılık hastaneye yattıktan sonra ilk 5 gün içinde ortaya çıkan erken pnömonilerde pnömokok, *H. influenzae*, *Klebsiella* spp., metisiline duyarlı stafilokok gibi nisbeten daha kolay tedavi edilebilir mikroorganizmaların etken olma şansı daha yüksektir. Bu nedenle “erken” pnömonilerde empirik tedavi olarak ampicilin-sulbaktam, sefuroksim gibi bir 2. kuşak sefalosporin, sefotaksim veya seftriakson gibi bir 3. kuşak sefalosporin seçilebilir (12). Eğer birimde metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) endemik olarak bulunuyorsa empirik tedavi içine vankomisin de eklemek, kültür sonuçları ile MRSA ekarte edildikten sonra vankomisini kesmek doğru olur (12-14).

İlk 5 gün içinde gelişse bile yoğun bakım biriminde izlenmesi gereken veya yoğun bakım biriminde ortaya çıkan, mekanik ventilasyon altında gelişen her pnömonide olası etkenler arasında *P. aeruginosa*'yı öncelikle düşünmek gerekir. Hasta önceden antibiyotik ve/veya kortikosteroid kullanmışsa bu olasılık daha da artar (11). Bu durumda empirik tedaviye antipsödomonal etkinliği olan ikili bir kombinasyonla başlanmalıdır. En çok kullanılan, bir antipsödomonal betalaktam ile aminoglikozid kombinasyonudur. Örneğin bir antipsödomonal penisilin (piperasilin veya piperasilin-tazobaktam, mezlosilin, tikarsilin-klavulanat) veya bir antipsödomonal sefalosporin (seftazidim, sefoperazon-sulbaktam, sefepim), aztreonam ya da bir karbapenem (imipenem, meropenem) bir aminoglikozid ile kombi-

ne edilir. Hangi aminoglikozidin veya hangi beta-laktam antibiyotiğin seçileceği, o birimin direnç verilerine göre belirlenir. Örneğin meropenem en güçlü antipsödomonal antibiyotiklerden biri olduğu halde, *P. aeruginosa* suşlarında meropenem direnci hastaneden hastaneye çok büyük farklılık göstermekte, kimi hastanede %1.4 gibi çok düşük oranda iken, kimi kliniklerde %47 gibi ürkütücü boyutlara varabilmektedir (15).

Kinolonlar akciğer parankimine çok iyi geçtikleri ve solunum salgılarında yüksek konsantrasyonlara ulaştıkları için, özellikle aminoglikozid verilemeyen hastalarda antipsödomonal beta-laktamlarla kombine edilebilirler. *Pseudomonas* veya *Acinetobacter* gibi çok dirençli gram negatif çomakların sık görülmediği birimlerde, nozokomiyal pnömoninin empirik tedavisi tek başına bir kinolon (ofloksasin, siprofloksasin, trovafloksasin) ile de yapılabilir. Ayrıca kinolonlar, ardışık tedavi için de çok uygun antibiyotiklerdir. MRSA'nın endemik olduğu hastane birimlerinde empirik tedaviye mutlaka vankomisin de dahil edilmelidir (12-14,16). MRSA sıklığının yüksek olmadığı birimlerde ise, gelişigüzel vankomisin veya teikoplanin kullanmaktan kaçınmak ve bu antibiyotikleri empirik tedavide kullanmamak gerekir.

Empirik tedaviye 2-3 gün devam edildikten sonra hastanın klinik durumu, kan ve balgam (trakeal aspirat...) kültürleri değerlendirilir ve gerekli değişiklik varsa yapılır (12,13). Ventilatörle ilişkili, ağır pnömonilerde tedaviye hızlı yanıt alınması beklenmemelidir; kültürler negatifleşse bile klinik düzelme daha yavaş olacaktır (17). Hastanın durumu daha da kötüleşiyorsa hem kültürler tekrarlanmalı, hem de empirik tedavi spektrumu genişletilmelidir. Örneğin *Legionella* gibi atipik pnömoni etkenlerine yönelik olarak bir makrolid veya kinolon tedaviye eklenebilir. Bu arada, pnömoni dışında bir başka enfeksiyon odağı da dikkatle araştırılmalı, toraks ve abdominal BT gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır (17).

Nozokomiyal enfeksiyonlar arasında tanımlanması en zor olanlardan biri cerrahi yara enfeksiyonlarıdır. Çoğu kez cerrah ile enfeksiyoncu arasında postoperatif yara enfeksiyonunun var olup olmadığı konusunda uzlaşma sağlanamaz. Bir cerrahi yaradan pürülan akıntı varsa, akıntıdan yapılan kültürde üreme olmasa bile, bu yara enfektedir. Akıntı olmadığı halde çevresinde

inflamasyon belirtisi olan, veya sadece seröz akıntı olduğu halde kültürde üreme saptanan yaralar da enfekte olarak kabul edilir. Temiz operasyonları izleyen enfeksiyonlardan genellikle ekzojen, temiz-kontamine veya kontamine yaralardan ise hemen her zaman endojen mikroorganizmalar sorumludur. Empirik tedavi de buna göre yönlendirilmelidir. Derin dokulara ulaşmayan selülit gibi yüzeysel deri-yumuşak doku enfeksiyonlarında streptokok ve stafilokoklara yönelik bir beta-laktam/beta-laktamaz kombinasyonu (örneğin ampisilin-sulbaktam) empirik tedavi için iyi bir seçimdir. Daha derin dokuları ilgilendiren ve akıntısı olan cerrahi yaralarda akıntı örneğinin Gram ile boyanmış preparatı da empirik tedavide yol göstericidir. Gram preparatında mikroorganizmaların görülmesine karşın kültürde ürememesi, anaerob enfeksiyonu düşündürür. Böyle durumlarda empirik tedavi için seçilen antibiyotik antibiyograma uygun olsa bile, hem anaerob kültür alınmalı, hem de antianaerob bir ajan (metronidazol, klindamisin) empirik tedaviye eklenmelidir.

Hastane enfeksiyonlarının en önemli kaynaklarından biri de intravasküler iğne, kanül ve kateterlerdir. Genel olarak katetere bağlı enfeksiyon riski, kateterin kalış süresi ile doğru orantılıdır ve santral kateterlerde periferik kanüllere oranla daha yüksektir. Etken, genellikle hastanın kendi deri florasını oluşturan stafilokoklardır. *E. coli*, *Klebsiella* gibi enterik bakteriler ve mantarlar ise daha çok hematogen yayılma ile kateteri kolonize ederler. İnfüzyon sıvıları aracılığı ile *Pseudomonas* ve *Enterobacter* cinsi bakteriler de enfeksiyona yol açabilirler (18). Katetere bağlı enfeksiyon tanısı koymak için enfeksiyonun klinik bulguları yanında kateter ucunun semikantitatif kültürü pozitif (agar besiyerinde en az 15 koloni) olmalıdır. Lokal ya da sistemik bir enfeksiyon bulgusu olmaksızın kateter içinden alınan kan kültüründe üreme olması, buna karşılık periferik kan kültüründe üreme olmaması sadece kateterin kolonize olduğunu düşündürür. Hem kateterden hem de periferik venden alınan kan kültürlerinde aynı mikroorganizmanın üremesi ise katetere bağlı bakteremi tanısını koydurur.

Tedavide ilk yaklaşım, kateterin çekilmesidir. Tek başına bu işlem bile ateşin düşmesi için yeterli olabilir. Klinik olarak katetere bağlı sepsis düşünülen hastalarda empirik tedaviye vankomisin + aminoglikozid kombinasyonu ile başla-

nır (18). Hickman veya Broviac gibi kalıcı kateterlerin tünel infeksiyonlarında, ya da *Pseudomonas* infeksiyonunun sık görüldüğü kliniklerde bu kombinasyona antipsödomonal bir penisilin (piperasilin, mezlosilin, tikarsilin) veya sefalosporin (seftazidim, sefepim) veya karbapenem (imipenem, meropenem) eklenmelidir. Genellikle empirik bir antifungal tedavi gerekmez. Kan kültürlerinde üreme olması veya başka örneklerden mantar üretilmesi durumunda tedaviye antifungal bir ajan eklenir. Fungemi olasılığı, parenteral nutrisyon kateterlerinde daha yüksektir.

Koagülaz negatif stafilokok infeksiyonlarında kateteri çıkarmaya gerek kalmaksızın antistafilokoksik tedaviyle infeksiyonu yenmek mümkün olabilir. Etken *S. aureus* ise kateter mutlaka çıkarılmalı ve antistafilokoksik tedavi verilmelidir.

Hastane infeksiyonlarının empirik tedavisinde kullanılan antibiyotikler genellikle geniş spektrumlu penisilinler veya sefalosporinler, karbapenemler, glikopeptidler, aminoglikozidler ve kinolonlardır. Özellikle beta-laktam antibiyotikler ya tek başlarına, ya da kombinasyonlara girerek empirik tedavide mutlaka yer alırlar. Ancak hastane infeksiyonlarının önde gelen etkenleri olan gram negatif çomaklar beta-laktamaz oluşturarak tedavide büyük bir sorun yaratırlar. Beta-laktam direncinin bilinmediği veya gözardı edildiği kliniklerde beta-laktam antibiyotiklerle empirik tedaviye karar vermek, hekime daha da büyük sorumluluk yükler. Ülkemizde bildirilen hastane infeksiyonlarında, penisilinleri, sefalosporinleri ve aztreonamı parçalayan kromozomal indüklenebilir beta-laktamazlara çok sık rastlanmaktadır. Hastane infeksiyonu etkenleri arasında özellikle *Enterobacter* türlerinde, *Serratia*, *Citrobacter*, *Acinetobacter* ve *P. aeruginosa*'da bulunan grup I Amp C türü bu enzimler, sulbaktam, klavulanik asit veya tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olmazlar ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarında, basit olarak, "sefoksitin direnci" ile kendilerini belli ederler. İşin tehlikeli yanı şu ki, Amp C türü enzim ürettikleri için beta-laktamlara "doğal dirençli" olan bu bakterilerde "direnç düzeyi" düşüktür; bu yüzden antibiyogramda penisilinlere ve sefalosporinlere "duyarlı" gibi gözükabilirler. Eğer klinisyen eline gelen antibiyograma güvenerek bir *Enterobacter* infeksiyonunda bir 3. kuşak sefalosporin, örneğin seftazidim kullanırsa, bakterinin beta-laktamaz üretimi "indüklenir". İnfeksiyon,

antibiyograma göre uygun antibiyotik verildiği halde tedavi edilemez. Bakteri, duyarlı gözüktüğü antibiyotiğe, tedavi sırasında dirençli hale gelir. Bu nedenle *Enterobacter* türlerinin etken olduğu hastane infeksiyonlarında, antibiyogramda duyarlı gözükse bile, sefalosporin, penisilin ve monobaktam grubu antibiyotikler kullanılmamalıdır. Tedavide kinolon veya karbapenem grubu antibiyotikler seçilmelidir.

*P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* de, aynı şekilde, tedavi sırasında penisilinlere, sefalosporinlere ve monobaktamlara direnç geliştirebilirler. Sadece bunlarla kalmayıp tedavi sırasında karbapenemlere ve kinolonlara da dirençli hale gelebilirler. Bu nedenle antibiyograma bakarak tedavide ikili bir kombinasyon seçilmelidir: antipsödomonal penisilin + aminoglikozid, antipsödomonal sefalosporin + kinolon gibi. Tedavi sırasında da kültürler tekrarlanarak infeksiyonun kontrol altına alınıp alınmadığı ve üreme varsa direnç durumu izlenmelidir. Sulbaktam, beta-laktamaz inhibisyonu dışında, *Acinetobacter* üzerine bakterisidal etki de gösterir. Bu yüzden, etkenin *Acinetobacter* olduğu hastane infeksiyonlarında ampisilin-sulbaktam veya sefoperazon-sulbaktam kullanımı tercih edilmelidir (19).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (ESBL) ülkemizdeki hastane infeksiyonlarında daha büyük sorun yaratırlar (20). Çünkü ESBL yapımını kodlayan direnç genleri plazmidler ve transpozonlar aracılığı ile bakteriden bakteriye nakledilebilir ve salgınlara yol açabilir. En çok *Klebsiella* ve *Acinetobacter* türlerinde görülen bu tip beta-laktamazlar tedavi sırasında indüklenmezler ve klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam ile inhibe olurlar. Ancak, yoğun 3. kuşak sefalosporin kullanımının ESBL yapan bakterilerle oluşan hastane infeksiyonlarına yol açtığı gösterilmiştir (21,22). ESBL yapan *Klebsiella* türleri, eğer duyarlı ise, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri ile tedavi edilebilir. *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* için durum biraz farklıdır. Bu iki bakteri zaten kromozomal indüklenebilir direnç geliştirmekte, buna ayrıca plazmid aracılığı ile ESBL oluşumu da eklenince tedavi iyice güçleşmektedir. Bu durumda bakteri, tüm beta-laktamlara dirençli hale gelir; fakat antibiyogramda sefepime duyarlı gözükabilir. Bir *P. aeruginosa* suşu seftazidime dirençli ise, sefepime duyarlı bile olsa bu antibiyotikle tedavi edilmemelidir (23). *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde ise, yukarıda belirtildiği

gibi, sulbaktam içeren kombinasyonlar kullanılabilir.

Görülüyor ki, hastane enfeksiyonlarında etkenin belirlenmesi ve duyarlılık testlerinin alınması ile sorun çözümlenmiyor. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarının bazı antibiyotikleri duyarlı gözüktüğü halde dirençli bildirmesi veya en azından tehlikeyi önceden görüp klinisyeni uyarması gerekiyor. Bunun mümkün olmadığı durumlarda klinisyene bazı ipuçları verilebilir mi? Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı bir gram negatif enterik bakterinin ESBL yapıp yapmadığını klinisyene bildirmesi çok gerekli midir? Ya da seftazidim duyarlılığının azaldığını belirterek klinisyeni uyarmalı mıdır? Bu konuda tam bir görüş birliği yoktur (23). Çoğu hastane laboratuvarlarında etken tür düzeyine, hatta bazen cins düzeyine kadar isimlendirilememekte, "gram negatif çomak üredi" şeklinde rapor edilebilmektedir. Bu durumda, antibiyogramı değerlendirirken klinisyenin özellikle sefoksitin ve seftazidim direncine bakması, bunlara direnç varsa tedaviye doğrudan imipenem veya meropenem, ya da kinolonlarla başlaması önerilebilir. Sefoksitine dirençli bir bakteri, *Enterobacter* gibi yorumlanmalı ve empirik tedavide beta-laktamlar da, beta-laktamaz inhibitörleri de kullanılmamalıdır. Sefoksitine duyarlı bir enterik çomak *Klebsiella* gibi yorumlanabilir; duyarlı bulunduğu beta-laktamlardan biriyle veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü ile tedavi edilebilir. *Pseudomonas* olasılığı safdışı edilmedikçe empirik tedavi iki antipsödomonal antibiyotik kombinasyonu ile yapılmalıdır.

Sonuç olarak, hastane enfeksiyonlarında empirik tedavi ilkeleri şöyle sıralanabilir:

- Tedaviye en olası etkenleri kapsayan, geniş spektrumlu bir antibiyotikle veya antibiyotik kombinasyonu ile başlanmalıdır (24).

- Olası etkenleri saptayabilmek ve önceden tahmin edebilmek için, empirik tedaviye başlamadan önce uygun kültür örnekleri alınmalıdır.

- Mikrobiyolojik veriler, hem antibiyotik duyarlılıkları hem de o birimde sık kullanılan antibiyotikler açısından değerlendirilmeli ve sürekli izlenmelidir. Bu veriler belli zaman aralıklarıyla yayınlanmalı ve o klinikte ortaya çıkabilecek nozokomiyal enfeksiyonlara karşı ilk kullanılacak empirik antibiyotikler önceden saptanmalıdır.

- Empirik antibiyotik tedavisi 48-72 saat sonra tekrar irdelenerek, gelen kültür sonuçlarına

göre gerekiyorsa değiştirilmeli ve mümkünse spektrumu daraltılmalıdır. Bu aşamada hastanın klinik gidişi, laboratuvar verilerinden daha değerlidir. Çünkü kültürde üreyen bakteriler kontaminasyon veya kolonizasyon etkeni de olabilirler.

- Kullanılan her antibiyotiğin, bir enfeksiyonu tedavi ederken yeni direnç genlerinin oluşmasına ve yeni bir enfeksiyonun gelişmesine katkıda bulunacağı unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Cunha BA, Shea KW. Fever in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10(1):185-209.
2. Uzun Ö. Hastane enfeksiyonlarının tanımları. *Hast İnfek Derg* 1997;1:8-20.
3. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. *Clin Infect Dis* 1998;26:1042-59.
4. Leisure MK, Moore DM, Schwartzman JD, Hayden GF, Donowitz LG. Changing the needle when inoculating blood cultures. A no-benefit and high-risk procedure. *JAMA* 1990;264:2111-12.
5. Cunha BA. Postoperative fever: A diagnostic approach. *Intern Med* 1989;10:161.
6. Campbell GD, Niederman MS, Broughton WA, et al. 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.
7. Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1995;16:61-93.
8. Kılınç O, Uçan ES. Hastane kökenli pnömoni (HKP)'lerde klinik ve tanısal yaklaşım. *Hast İnfek Derg* 1998;2:71-6.
9. Biberöglü K, Kılınç O, Çakır N, et al. Hastane kökenli pnömoni, tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Bülteni* 1998;3(ek 1):15-25.
10. 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.
11. 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.
12. Campbell GD, Niederman MS, Broughton WA, et al. 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.
13. Niederman MS. An approach to empiric therapy of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am* 1994;78:1123-41.
14. 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.
15. Özyurt M, Kısa Ö, Albay A, Başustaoğlu A, Gün H. Meropenemin hastane infeksiyonlarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına in vitro etkinliği. *Flora* 1998;3:178-82.
  16. Özyurt M, Albay A, Yıldırım ŞT, Saraçlı MA, Kısa Ö, Gün H. Hastane infeksiyonlarından elde edilen MRSA suşlarında siprofloksasin ve çoklu antibiyotik direnci. *Hast İnfek Derg* 1999; 3:55-61.
  17. McEachern R, Campbell GD. Hospital-acquired pneumonia: Epidemiology, etiology, and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:761-9.
  18. Çakmakçı M. İntravasküler kateterlere bağlı infeksiyonlar: Empirik tedavi yaklaşımları. Kanra G, Akalın E (editörler). *Empirik Antibiyotik Tedavisi Kitabında*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1994:187-201.
  19. Vahaboğlu H. Beta-laktamazlar ve hastane infeksiyonları. *Hast İnfek Derg* 1998;2:147-9.
  20. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygen G, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: A nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2265-9.
  21. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119:353-8.
  22. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, Shlaes M. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 1996;23:118-24.
  23. Vahaboğlu H. Beta-laktamaz tanı testlerinin rutin kullanımı ve klinik önemi. *Flora* 1998;3:73-9.
  24. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.

**YAZIŞMA ADRESİ:**

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

**ANKARA MİKROBİYOLOJİ DERNEĞİ**  
**BİRİNCİ ULUSAL MOLEKÜLER**  
**ve TANISAL MİKROBİYOLOJİ KONGRESİ**

**24-27 Nisan 2000**

**Kapadokya**

**İletişim Adresi**

Doç. Dr. Tanıl KOCAGÖZ  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
06100 Sıhhiye - ANKARA  
Tel: 0312 305 15 60