

NOZOKOMİYAL PNÖMONİ TEDAVİSİ

Halit ÖZSÜT

Treatment of nosocomial pneumonia.

Nozokomiyal infeksiyonlar arasında ikinci veya üçüncü sıklıkta görülen infeksiyon nozokomiyal pnömonidir (2,4,5). Çoğul travmalı, genel durumu kötü olan hastalarda risk daha da artar. Nozokomiyal pnömoninin en sık görüldüğü yerlerden biri yoğun bakım üniteleridir (1). Yapay solunum uygulanan hastalarda pnömoni riski, uygulanmayanlardan 7-21 kat daha yüksektir (1,7).

Nozokomiyal pnömoni, nozokomiyal infeksiyonlar arasında en sık ölüm nedenidir (7). Nozokomiyal infeksiyonlarda genel mortalite ortalama %1, nozokomiyal pnömonilerde ise %20-70 gibi yüksek oranlardadır. Nozokomiyal pnömonide en yüksek mortalite hızı, endotrakeal veya trakeostomi tüpü olan ve yapay solunum uygulanan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Nozokomiyal pnömonide ölüm nedeni %100 infeksiyona bağlı değildir; %33-50 infeksiyona, geri kalanlar da diğer nedenlere bağlıdır. Ventilatör desteğine gereksinimi olan, immünoşüpresif, etkenin *Pseudomonas aeruginosa* veya *Acinetobacter spp* olduğu hastalarda mortalite daha yüksektir.

Nozokomiyal pnömoni gelişen hastalarda hastanede yatış süresi ortalama 8-10 gün uzamaktadır. Nozokomiyal pnömonilerin tedavi maliyeti antibiyoterapi ve hastane masraflarıyla birlikte yüz milyonlarca liraya ulaşmaktadır.

Nozokomiyal pnömoninin ortaya çıkmasında başlıca 3 yol vardır: Aspirasyon, inhalasyon ve hematogen yayılım (2,4). En önemli faktör orofaringeal veya gastrik materyalin aspirasyonudur. Orofaringeal kolonizasyon hastaneye yatışı izleyerek ilk 48 saatte hastaların yaklaşık %30-40'ında görülür.

Yaşlılık, obesite, altta yatan akciğer hastalığı, entübasyon, trakeostomi, mekanik ventilasyon, bilinç bulanıklığı, torakoabdominal cerrahi, uzun süre hastanede yatış, yoğun bakım ünitesinde yatış, profilaktik amaçla antasit ve/veya H₂ reseptör bloker kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı ve immünoşüpresyon nozokomiyal pnömoni gelişimini kolaylaştıran risk faktörleridir.

Ateş, lökositoz, pürülan trakeobronşiyal sekresyonların varlığı ve radyolojide yeni ve ilerleyici pulmoner infiltratla kesin tanı konulur. Sık görülmesine karşın tanısı oldukça güçtür. Çünkü ilk saatlerde akciğer grafisinde tipik infiltrasyon yoktur. Tanı koyduran ateş, lökositoz ve akciğer konsolidasyonu başka nedenlerle (akciğer ödemi, atelettazi, tromboemboli, ARDS, altta yatan hastalık, hemoraji vd.) de ortaya çıkabilir. Pnömoni tanısında balgam kültürleri oldukça önemlidir, fakat kolonizasyon mu, infeksiyon etkeni mi sorusunun yanıtını bu örneklerle bulmak zordur. Bu nedenle uygun trakeobronşiyal sekresyonu elde etmek için bronkoalveolar lavaj (BAL), korunmuş fırça (PSB), perkütan iğne aspirasyonu, açık akciğer biyopsisi giderek artan sıklıkta kullanılan yöntemlerdir.

Nozokomiyal pnömonilerde en sık etken Gram-negatif çomaklardır. Çalışmaların çoğunda sıklıkla *P.aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp ve *Acinetobacter* spp'nin etken olduğu bildirilmiştir (2,4,5,8,11,12). Aspirasyon sonrasında anaeroplara mikst infeksiyon sık görülür. Gram-pozitif koklardan ise en sık etken *Staphylococcus aureus*'tur (2,4,5,8,11,12). Etkene yönelik tüm incelemeler planlanmalı, etkenin izolasyonu ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması için gerekli çaba sarfedilmelidir.

Nozokomiyal pnömoninin tanısının konulması kadar tedavisi de önemli sorun oluşturmaktadır (3,6,8,9,10). Nozokomiyal pnömoni tedavisinde dikkat edilmesi gerekli önemli noktalar tablo 1'de özetlenmiştir. Erken ve uygun tedavi yaklaşımı hastanın prognozunu yakından ilgilendirdiğinden, erken ve güvenilir tanı kısa sürede konmaya çalışılsa da, çoğu kez etken izole edilmeden, uygun ampirik tedavinin başlanması gerekir. Ampirik tedaviye başlamak için uzun bir süre beklenilmesi kesinlikle doğru değildir, çünkü infeksiyon hızla ilerleyebilir. Ampirik tedavi ilkeleri tablo 2'de belirtilmiştir. Nozokomiyal flora, servis-klinik-hastanedeki olası nozokomiyal pnömoni etkenleri ve antibiyotik duyarlılık paternlerinin bilinmesi ampirik tedavi seçiminde ön koşuldur. Ampirik tedavi başlangıcından önce klinik mikrobiyoloji laboratuvarı için gerekli örnekler alınmalı, olası infeksiyon etkenine yönelik konusunda gerekli tüm çabalar, bakteriyolojik ve serolojik, gösterilmelidir. Ampirik tedavi için hastanenin duyarlılık paternine göre seçim yapılmalıdır.

Tablo 1. Nozokomiyal pnömoni tedavisinde önemli noktalar.

Etkenler
Hastane dışı/Hastane içi farklılık
Antibiyotik duyarlılık paternlerinde farklılık
Çoğul direnç sorunu
Konak
Nötropeni-Transplantasyon-HIV
İnvazif girişimler
Antibiyotik kullanımı
Çevre
Morbidite
Hastanede kalış süresinin uzaması
Süperinfeksiyonlar
Mortalite
% 40-50
Ekonomik kayıp
Çok yüksek
Antibiyoterapi + Hastane masrafları

Tablo 2. Nozokomiyal pnömoninin ampirik tedavi ilkeleri.

Nozokomiyal flora ve antibiyotik duyarlılık paternleri bilinmeli
Uygun bronşiyal sekresyonun elde edilmesi ve kültürü
Kombine tedavi yapılmalı
Kullanılan antibiyotiklere yüksek oranda direnç varsa yeni antibiyotikler denenmeli
Kötü kokulu balgam ve/veya aspirasyon şüphesi varsa antianaerop ajan eklenmeli
Önceden antibiyotik kullanıyor mu?
Evet > Çoğul dirençli bakteriler
KOAH, aspirasyon öyküsü var mı?
Evet > H.influenzae, anaeroplur
Hastane florası yerleşmiş mi?
Evet > P.aeruginosa, Klebsiella spp.
Balgam yayması ve Gram preparatı unutulmamalı.

Ampirik tedaviye çoğu kez kombinasyon şeklinde başlanması gerekir. Daha sonra tedavi, hasta uygun durumda ise, monoterapi şeklinde sürdürülebilir, çünkü monoterapi daha az toksiktir. Hatta etkenin başlangıçta bilindiği durumlarda 3. ve 4. kuşak sefalosporinler, karbapenemler, beta-laktam+beta-laktamaz inhibitörleri ve kinolonlar ile başarılı monoterapi sonuçları bildirilmiştir. Nötropenik ve/veya bakteriyemik olmayan olgularda etken *P.aeruginosa* değilse monoterapi denenebilir. Monoterapiye bazı bakterilerin kapsam dışında kaldığı (karbapenemler-bazı *Pseudomonas* spp; sefotaksim/seftriakson/seftizoksim-*P.aeruginosa*; seftazidim-*S.aureus*; kinolonlar-pnömonokok, anaeroplur) unutulmamalıdır.

Yeni antibiyotikler, kullanılan antibiyotiklere yüksek oranda direnç varsa denenmeli, gelecekte karşılaşılabilecek nozokomiyal pnömonili hastalar düşünülerek rastgele kullanılmamalıdır.

Anaeroplurın da etyolojide rol aldıklarını düşündürecek kötü kokulu balgam ve/veya aspirasyon pnömonisi şüphesi varsa başlangıçtaki ampirik tedavi anaeroplurı da kapsamalıdır.

Hasta nozokomiyal pnömoni tanısı konduğunda veya daha önceden geniş spektrumlu antibiyotikleri uzun süreli kullanmış ya da kullanmakta ise, özellikle nozokomiyal pnömoni geç başlangıçlı ise (ilk 5 günden sonra gelişmişse), etkenin çoğul dirençli bir bakteri olabileceği akılda tutulmalıdır (8,11,12).

Nozokomiyal pnömonilerin tedavisinde uygun antibiyoterapiye mortalite %30 iken, uygun olmayan antibiyoterapiye %90'lara kadar yükselebildiği bildirilmiştir. Bu nedenle uygun antibiyoterapi ile tedavinin başlatılmasına gereken özen gösterilmelidir. Antibiyotik seçerken antibakteriyel spektrumun yanı sıra, farmakokinetik özelliklere de dikkat edilmelidir. Özellikle alveollerde ve alveolar makrofajlardaki konsantrasyonlar çok önemlidir. Penetrasyonları zayıf olduğundan ve asit pH'da etki gösteremediklerinden aminoglikozidler hiçbir zaman tek başlarına kullanılmamalıdır (8). Kinolonların farmakokinetiklerinin mükemmel olduğu bilinmelidir (8).

Nozokomiyal pnömoni tedavisi başlamadan önce etken saptanmış ise veya tedavi sırasında etkene yönelik değişiklik yapılması gerektiğinde seçilecek ajanlar tablo 3’de gösterilmiştir. Başlangıçta, özellikle nozokomiyal pnömoni ilk 5 gün içinde gelişmişse, ampirik tedavide bir beta-laktam (3.kuşak sefalosporin, üreidopenisilin, aztreonam) ile bir aminoglikozid (amikasin, netilmisin) kombine edilebilir (2,4,8,9). Beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyonu Gram-negatif çömaklara karşı sinerjik bakterisit etki gösterir. Aminoglikozidlerin günde tek doz kullanılmasının daha etkin olduğu gösterilmiştir. Ağır böbrek yetmezliği durumlarında aminoglikozid yerine kinolon kullanılabilir. Direnç sorunu varsa karbapenem, parenteral kinolon (siprofloksasin, ofloksasin), sefoperazon-sulbaktam, 4.kuşak sefalosporin (sefepim) ile amikasin veya netilmisin kombinasyonu uygun olacaktır (8). Stafilokokların etken olması söz konusu ise, özellikle MRSA oranı yüksek ise, vankomisin ile netilmisin veya amikasin kombine edilmelidir.

Tablo 3. Nozokomiyal pnömoninin ampirik tedavisi.

	Başlangıçta	Aminoglikozid
<u>Beta-laktam</u>		
3.kuşak sefalosporin	+	Amikasin
Üreidopenisilin		Netilmisin
Aztreonam		Tobramisin
	Direnç sorunu varsa	
Karbapenem		Amikasin
Parenteral kinolon	+	Netilmisin
Sefoperazon/sulbaktam		
4.kuşak sefalosporin		
	Anaerop kuşkusu varsa (Aspirasyon?)	
	+ Antianaerop ajan*	
	(Ampisilin-sulbaktam, Klindamisin, Metronidazol, Ornidazol)	
	* (Karbapenem veya sefoperazon/sulbaktam kullanılmıyorsa)	

Tedavinin başlangıcında kültür ve antibiyogram klinisyenin elinde mevcut ise seçilmesi gereken antibiyotiklerin listesi tablo 4’de gösterilmiştir (2,3,4,8,9,10). Yüksek doz kortikosteroid kullanan, entübe hastalarda, *Legionella* pnömonisi de akla gelmeli, tedavide makrolidler veya siprofloksasin, rifampisin ile kombine edilmelidir.

Tablo 4. Nozokomiyal pnömoninin patojene yönelik tedavisi.

Olası etken	Tedavi
<i>P.aeruginosa</i> , Dirençli Gram-negatif enterik çomak	Karbapenem veya Anti-Pseudomonas beta-laktam veya Aztreonam veya Kinolon veya Beta-laktamaz inhibitörü +Aminoglikozid
<i>S.aureus</i> (MS)	Antistafilokoksik penisilin veya 1.kuşak sefalosporin veya Beta-laktamaz inhibitörü
<i>S.aureus</i> (MR)	Vankomisin
Anaeroplara	Karbapenem veya Klindamisin + Kinolon veya Beta-laktamaz inhibitörü
<i>H.influenzae</i>	2. kuşak sefalosporin veya Beta-laktamaz inhibitörü
<i>L.pneumophila</i>	Kinolon veya Makrolid ± Rifampisin

Klinik yanıt, yaş ve komorbidite gibi hastaya ait faktörler, antibiyotik direnç paternleri ve virulans gibi bakteriyel faktörler ve pnömoninin seyri sırasında oluşan diğer faktörlere bağlıdır (8). İyileşme klinik ve mikrobiyolojik olarak tanımlanır. Klinik iyileşme, ateş, balgam varlığı, lökositoz ve radyolojik incelemelerle izlenmelidir. Klinik iyileşmenin tedavinin ilk 48-72 saati içinde çok iyi değerlendirilemeyeceği bilinmelidir. Akciğer grafisinin ağır pnömonide klinik düzelmenin gösterilmesinde değeri sınırlıdır. Başlangıç grafisinde kötüleşmeye sıklıkla rastlanır. Radyolojik iyileşme, yaşlı ve/veya KOAH'lı hastalarda klinik iyileşmenin gerisinde kalır. Yenelenen akciğer grafilerinde multilober tutulumu gidiş, 48 saat içinde infiltrasyonda %50 genişleme, kavite gelişimi ya da belirgin plevral epanşman ortaya çıkması klinik kötüleşme olarak değerlendirilmelidir. Hasta tedavinin ilk 48-72 saatinde kötüleşirse veya başlangıçta iyileşirken sonradan kötüleşirse, yeniden mikrobiyolojik ve radyolojik değerlendirme yapılarak, antibiyoterapi gözden geçirilmeli, gerekli görülürse spektrum değiştirilmeli ve/veya genişletilmelidir.

Nozokomiyal pnömonide optimal tedavi süresi konusunda kesin fikir birliği sağlanamamıştır. Antibiyoterapi süresi pnömoninin şiddetine, klinik yanıtın hızına ve etkene göre değişir. *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter spp*'nin etken olduğu olgularda tedavi başarısızlığı, nüks ve mortalite söz konusu olabilir. Nozokomiyal pnömonilerde nüksleri azaltmak için antibiyoterapi en az 14-21 gün sürdürülmelidir. Ancak bu süre gerçek tedavi maliyeti gerekse toksisite açısından sorunlara neden olduğundan kısaltılmaya çalışılmaktadır. Hatta 10 günün altına indirmek gerektiğini düşünenler vardır. Komplikasyon durumlarında ise tedavi süresi uzatılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- A'Court C, Garrard CS: Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: mechanisms and significance, *Thorax* 47: 465 (1992).
- 2- Akova M: Nosokomial pnömoniler, "E.Akalm (ed): *Hastane İnfeksiyonları*" kitabında s.135, Güneş Kitabevi, Ankara (1994).
- 3- Bergogne-Berezin E: Treatment and prevention of nosocomial pneumonia, *Chest* 108: 26 (1995).
- 4- Biberoglu K: Hastane kökenli pnömonilerde empirik tedavi yaklaşımı, "ES Uçan (ed): *Bir Devrin Uyanışı: Pnömoniler*" kitabında s.91, Saray Medikal Yayıncılık, İzmir (1995).
- 5- Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A: Nosocomial pneumonia, *Chest* 93: 318 (1988).
- 6- Cunha BA: The antibiotic treatment of community-acquired, atypical and nosocomial pneumonias, *Med Clin North Am* 79: 581 (1995).
- 7- Gross PA, Neu HC, Aswapokee P, Van Antwerpen C, Aswapokee N: Deaths from nosocomial infections: experience in a university hospital and a community hospital, *Am J Med* 68: 218 (1980).
- 8- Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1711 (1995).
- 9- Niederman MS: An approach to empiric therapy of nosocomial pneumonia, *Med Clin North Am* 78: 1123 (1994).
- 10- Scheld WM, Mendell GL: Nosocomial pneumonia: Pathogenesis and recent advances in diagnosis and therapy, *Rev Infect Dis* 13 (Suppl 9): S743 (1991).
- 11- Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S: Yoğun bakım biriminde trakeal aspiratlardan izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Klinik Derg* 7: 66 (1994).
- 12- Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S: Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Klinik Derg* 8: 6 (1995).