

NOZOKOMİYAL PNÖMONİDE TANI VE TEDAVİ

Mustafa BAKIR

Ventilatör tedavisi alan her dört hastadan birinde tedavi sırasında en az bir kez akciğer infeksiyonu geliştiği bildirilmiştir (28). Bu oran ventilatör tedavisi almayan hastalara göre 6-20 kat fazladır (5). Ventilatöre bağlı pnömoni (VBP)'ye bağlı mortalite % 50'ye varan oranlarda görüldüğü (12) ve mortalitenin uygun olmayan antibiyotik tedavisi ile birlikte arttığı (22) bildirilmiştir. Hastanede bakteriyel pnömoni edinilmesine yol açan bir çok faktör olmakla birlikte, temel faktörler aspirasyon, entübasyon ve bakteremiidir (8). Sabit pozisyon da önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (8). Azalmış kardiyopulmoner rezerv, hastalığın şiddetini ve прогнозunu belirlemektedir (7,13). Nozokomiyal pnömoni ve VBP ile ilgili veriler büyük bir çoğunlukla erişkin hastalara aittir. Bu nedenle sunulan kaynaklar çoğunlukla erişkinlerde yapılan çalışmaları içermektedir. Gerek patofizyoloji, gerekse tanı ve tedavi yaklaşımı açısından erişkinlerle çocukların arasında (yenidoğanlar hariç) nozokomiyal pnömoniler açısından önemli bir farklılık da yoktur.

Nozokomiyal pnömoni tanısı ve tedavisi klinisyenleri ikilem içinde bırakmaktadır. Hastanede pnömoni edinen hastalarda iki büyük problem vardır. Birincisi klinik tanının konulmasındaki güçlüğüdür. İkincisi ise solunum yollarında üretilen bazı mikropların gerçek pnömoni etkeni olup olmadığını çok iyi bilinmemeyidir.

TANI

Nozokomiyal pnömoni tanısında şu yöntemler kullanılmaktadır:

1. Klinik değerlendirme
2. Endotrakeal aspirat kantitatif kültürü
3. Korunmuş fırça örnekleme (Protected specimen brushing, PSB) kantitatif kültürü
4. Bronko-alveoler lavaj (BAL) kantitatif kültürü.

Klinik değerlendirme, solunum sayısında artış, oksijen saturasyonunda azalma, ateş, lökositoz ve radyografik değişiklikleri içermektedir. Bu bulgular pulmoner ödem, atelektazi, pulmoner tromboemboli, ilaç reaksiyonu, pulmoner kanama, alveolitis, erişkin tipi solunum distresi sendromu (ARDS), kollajen vasküler hastalık, malinite ve diğer infeksiyon dışı birçok durumda görülebilmektedir. Ateş ve lökositoz, nozokomiyal pnömoni tanısı için zorunlu bulgular değildir. Fagon ve ark. 1988 yılında yapay solunum tedavisi alan 147 hastada ateş, lökositoz, pulmoner infiltrat ve pürülün balgam bulgularının bakteriyel pnömoniyi kuvvetle düşündürmesine rağmen, bu hastaların yarısından azında PSB yöntemi ile alınan solunum yolları sekresyonu kültürlerini pozitif bulmuşlardır (11). Kan kültürü pnömoni olgularının % 8-20'sinde pozitif bulunabilmektedir (4). Plevral efüzyon pnömoni dışında birçok nedenle oluşabilir. Bununla birlikte, plevral efüzyonu olan olgularda plevra sıvısı kültürü, solunum yollarında aynı patojen ürediği takdirde tanıya götürebilir.

Pnömonileri olsun ya da olmasın, ventilatör tedavisi alan hastaların çoğunun trakeal sekresyonları potansiyel pnömoni etkenleri ile kolonize olduğu için endotrakeal aspirat kültürü tanı koymakta değildir. Bununla birlikte, üreyen bakteri sayısı $\geq 10^4$ CFU/ml kriterini kullanan bir çalışmada endotrakeal aspirasyon yönteminin duyarlık ve özgünlüğü PSB yöntemine yakın bulunmuştur (20).

Distal ucu tıkalı çift kateter sisteminin kullanıldığı PSB yönteminde bakteri sayısı $\geq 10^3$ CFU/ml kriteri kullanılmaktadır. Özellikle antibiyotik almakta olan hastalarda, infeksiyonun erken dönemlerinde ve infekte olmayan akciğer segmentinden örnek alınmışsa bu yöntemin duyarlığı azalmaktadır (18). Kültür sonuçları 24-48 saat sonra elde edilmektedir.

BAL kantitatif kültür tekniği, geniş akciğer alanlarından hücre ve sekresyon elde etmenin pratik bir yoludur. İşlemin hemen ardından mikroskopla intrasellüler bakteri içeren lökositler araştırılabilmektedir (lökositlerin % 5’inde veya daha fazlasında Gram boyama ile hücre içi bakteri görülmesi pnömoniyi düşündürür). Pozitif sonuç için bazılarda bakteri sayısı $\geq 10^4$ FU/ml kriteri kullanılmakla beraber bu konuda konsensus sağlanamamıştır. Trakeobronkial kolonizasyonun yoğun olduğu hastalarda bu yöntemin özgünlüğü düşük bulunmuştur (18). PSB ve BAL yöntemleri, bronkoskopi ve kantitatif kültür gibi klinik beceri ve özel laboratuar gerekliliktedir.

Son 10 yıl içinde PSB ve bronko-alveoler lavaj (BAL) örneklerinin kantitatif kültürü gibi tanı yöntemleri ile yapılan çalışmalarda bu yöntemlerin duyarlık ve özgünlüğü % 31 ile % 96 arasında bulunmuş, bu da klinisyenler arasında devam eden tartışmalara yol açmıştır (6,11,15,16). Bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinin en önemli nedeni, pnömoninin tanımında farklı çalışmalarda farklı kriterlerin kullanılmasıdır. Bunlar klinik kriterler (antibiyotiklere veya antibiyotiklerin kesilmesine klinik yanıt gibi), postmortem biyopsi kültürleri, histolojik kriterler olabilmekte veya bazı çalışmalarda iki tanı tekniği karşılaştırılmaktadır. Buna karşılık, bu tanım ve yöntemlerin hiçbirini altın standart olarak kabul edilmemektedir (1). Ventilatördeki hastaya açık akciğer biyopsisi veya iğne aspirasyonu gibi tanı yöntemlerinin uygulanması ise katastrofi ile sonuçlanabileceğinden tercih edilmez. Bronş sekresyonu kantitatif örneklemeye yöntemlerinin mortaliteyi ve hastanede yatış süresini azaltmadığı gösterilmekle birlikte bu tip çalışmaların sayısı yetersizdir (3). Bu tartışmaların bir sonucu olarak nozokomiyal infeksiyonların survyanısı, hastalarda tanı ve araştırma gibi değişik amaçlar için farklı tanımlar önerilmiştir (Tablo 1). VBP’li hastalarda sağıkalımı belirleyen en önemli faktör pnömoni tanısının nasıl konulduğu değil, klinik olarak VBP tanısı konulduğunda tedavinin mümkün olduğunca erken ve var olan mikroplara etkili antibiyotiklerle yapılmasıdır (17,19).

Tablo 1. Nozokomiyal pnömoni tanısında kullanılan tanımlamalar.

Kaynak	Tanım	Yorum
CDC Sürveyans amaçlı tanım	Ral duyulması ve 1. Pürülen balgam 2. Kan kültürü pozitif 3. Trakeal aspirat, BAL veya biyopsi kültürü pozitif	Duyarlı, özgün değil Invazif yöntem gerektirebilir
Konvansiyonel kriterler	Yeni/ilerleyici infiltrat Ateş Lökositoz Pürülen balgam >25 WBC/hpf <10 epitel hücresi/lpf Bakteri içeren WBC $>5\%$	Duyarlık ve özgünlüğü düşük Invazif değil, ucuz
1992 VBP klinik araştırma kriterleri konsensus toplantısı (21)	Kesin: Radyolojik kanıtlanmış abse ve abseden pozitif iğne aspirat kültürü Olası: Yeni/persistan infiltrat Pürülen trakeal sekresyon Pozitif PSB veya BAL kantitatif kültürü	Duyarlık ve özgünlüğü iyi Invaziv, kantitatif kültür

MİKROBİYOLOJİK BULGULARIN ÖNEMİ

NEKROTİZAN PNÖMONİ. Üç gün içinde gelişen hızlı kavitasyon, *S.aureus* ve *P.aeruginosa* nozokomiyal pnömonilerinin temel özellikleidir. Hızlı ilerleyen nekroz, akciğer parankiminde ilerleyici bir hasarı gösterir. Radyolojik bulgular ve doku biyopsisi dışında, potasyum hidroksit ile boyanmış solunum yolu sekresyonunda elastin liflerin görülmesinekrotizan pnömoninin önemli bir göstergesidir (26,27). Kavitasyon, nekrotizan *K.pneumoniae* pnömonisinde de görülebilir. Ancak, *S.aureus* ve *P.aeruginosa* pnömonilerinde kavitasyon ilk 72 saatte görülrken *K.pneumoniae*'de pnömoni başladiktan 3-5 gün sonra görülür (8,14).

S. AUREUS NOZOKOMİYAL PNÖMONİSİ. *S.aureus* pnömonisinin kesin tanısı kan ya da solunum sekresyonunda *S.aureus* bulunması değil, akciğer grafisinde hızlı kavitasyonla giden nekrotizan pnömoni görünümü ile konulur (10,23,24). Gerek solunum sekresyonlarında gerekse kanda *P.aeruginosa* veya *S.aureus* üremesi, akciğer grafisinde hızlı kavitasyon gelişmesi ile karakterize nekrotizan pnömoni bulgusu olmadıkça akciğer dışı infeksiyon kaynağını düşündürmelidir (8,9,14). Son zamanlarda bu mikroplarla ilgili çalışmalarla akciğerdeki karakteristik görünüm veya doku tanısı yerine solunum sekresyonunun kantitatif kültürü esas alındığından *S.aureus*'un patojenitesi ile ilgili veriler yanlıltıcıdır. Amerikan Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyansı (NNIS) verilerinde nozokomiyal pnömonlerin % 20'sinde *S.aureus*'un etken olarak saptanmasının nedeni, tanı kriterleri arasında radyolojik değişikliklerin veya biyopsi verilerinin olmayışıdır (8).

P. AERUGINOSA PNÖMONİSİ. *P.aeruginosa* solunum yolu epiteline diğer Gram negatif bakterilerden daha sıkı yapışır. Akciğerde nekrotizan pnömoni yapabilme kabiliyeti *Klebsiella*'dan sonra ikinci sırada gelir. En sık rastlanan olmasa bile en virulan akciğer patojeni olduğu için, antibiyotik tedavisinde kapsanması gereken en önemli hedefdir.

BİRDEN FAZLA PATOJEN. Aspirasyon pnömonisi hariç tutulursa, infeksiyon hastalıkları prensibi olarak tüm toplumdan ve hastaneden edinilmiş pnömonilerde infeksiyon dan tek patojen sorumludur. Solunum yollarında birden fazla patojenin üremesi kolonizasyonu gösterir. Birden fazla bakterinin pnömoniye neden olduğunu kanıtlayan doku tanısına dayalı çalışmalar yoktur. Akciğer infeksiyonları içinde sadece akciğer absesi polimikroiyal olabilir.

ERKEN/GEÇ NOZOKOMİYAL PNÖMONİ. *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* toplumdan edinilmiş bakteriyel pnömoninin en sık rastlanılan etkenleridir. Bunlara bağlı nozokomiyal pnömoniler hastaneye yatişın ilk 7 gününde ortaya çıkar. Bu hastalar toplumdan edinilmiş pnömoni gibi tedavi edilmelidir. Yatişının 7. gününden sonra pnömoni geçiren hastalarda nozokomiyal etkenler sorumlu olduğundan bunlar nozokomiyal pnömoni olarak tedavi edilmelidir.

ACINETOBACTER. Sıklıkla solunum destek ve tedavi aletleri yolu ile hastadan hasta ya geçerek salgınlar yapar. Solunum sekresyonu örneklerinden izole edilen *Acinetobacter* çoğu zaman kolonizasyonu gösterir.

NOZOKOMİYAL PNÖMONİLERDE ETKEN OLMAYAN BAKTERİLER. *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Flavobacterium*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* gibi bakterilerin nozokomiyal pnömoniye neden olduğunu gösteren iyi yapılmış çalışmalar yoktur. Empirik antibiyotik tedavisinde kapsanmalarına gerek yoktur. *S. aureus* solunum yollarını en sık kolonize eden bakteri olmakla birlikte kanıtlanmış nozokomiyal pnömoninin nadir rastlanan bir etkenidir. Enterokoklar solunum yolu sekresyonundan izole edilirse, kolonizasyon olarak değerlendirilmeli, tedavi edilmemelidir. *Bacteroides fragilis* diyafragma altında bulunan en önemli anaerob bakteri olup toplumdan veya hastaneden edinilmiş pnömonide etken değildir (2,25). Ağızda bulunan ve aspire edilen anaerobik flora bakterileri nozokomiyal pnömoninin az rastlanan etkenidirler. Bu bakteriler, toplumdan

veya hastaneden edinilen pnömoni tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin çoğuna duyarlıdırlar.

TEDAVİ

Uygun olmayan antibiyotiklerle yapılan veya gecikmiş tedavi nozokomiyal pnömonide mortaliteyi artırmaktadır (5,19). Buna karşılık, gereksiz antibiyotik kullanımı, antibiyotiklere dirençli mikropların hastanede yayılmasına neden olmaktadır. Pnömoninin başlamasından önce hastanın antibiyotik kullanılıyor olması da *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri gibi oldukça virüslər mikroplara bağlı VBP sıklığını ve mortaliteyi artırmaktadır (5,22). Bu iki komplikasyonu da azaltmak için üzerinde uzlaşılan yöntem, hastanenin kendi epidemiyolojisine uygun olan antibiyotiklerin, olası pnömoni etkenlerine yönelik olarak pnömoni tanısı kuvvetle muhtemel olan hastalara erken dönemde başlanması, pnömonisi olmayan hastalara da antibiyotik verilmemesidir (18).

EMPİRİK ANTİBİYOTİK REJİMİ. *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Flavobacterium*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas* ve *Enterococcus* gibi bakterilerin empirik antibiyotiklerle kapsamaması gereksizdir. *P. aeruginosa*'ya yönelik olarak başlanan antibiyotiklerin çoğu *E.coli* ve *Serratia* gibi aerobik Gram negatif patojenlere karşı etkindir. Bu güne dek doku tanısı ile yapılmış çalışmalar oksasiline dirençli *S.aureus*'a bağlı nozokomiyal pnömoni bildirilmemiştir (8). Eğer ilk 72 saat içinde nekrotizan pnömoninin karakteristik radyolojik bulguları ve/veya solunum sekresyonlarında elastin lifleri gösterilmiş ise *S.aureus* pnömonisi düşünülmeli dir. Vankomisin kullanımı sadece bu olgularda empirik olarak antibiyogram sonuçları çıkana dek verilmelidir. Vankomisin kullanımı dirençli enterokokların artışına neden olduğundan empirik tedaviye rutin olarak eklenmemelidir. Empirik tedavide kullanılan sefepim ve meropenem gibi antibiyotikler zaten oksasiline duyarlı *S.aureus*'a karşı etkilidir. Empirik antibiyotikler, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* ve *E.coli* gibi sık rastlanan nozokomiyal patojenleri kapsamalıdır. Kanıtlanmamış *P. aeruginosa* pnömonisi için empirik olarak ikili antibiyotik tedavisinin monoterapiye üstünlüğü gösterilmemiştir. Monoterapide en sık kullanılan antibiyotikler sefepim, meropenem ve piperasilindir. Yüksek direnç potansiyeli nedeniyle siprofloksasin, seftazidim veya imipenem ile monoterapiden kaçınılmalıdır. Piperasiline tazobaktam eklenmesi anti-psödomonal etkinliğini artırmaz, anti-*Klebsiella*, anti-*Serratia* ve anti-stafilocok etkinliğini artırır. Kanıtlanmış *P.aeruginosa* pnömosinde sinerjizmden yararlanmak amacıyla kombinasyon yapılmalıdır. Sefepim veya meropenem tedavisine amikasin, piperasilin, aztreonam veya levofloksasin eklenebilir (8). Kombinasyon tedavisinde seftazidim, siprofloksasin, imipenem ve gentamisin kullanılmamalıdır, çünkü bu antibiyotiklerin eklenmesi *P. aeruginosa*'da direnç gelişmesine neden olabilir. Nozokomiyal pnömoninin empirik monoterapisinde kullanılan antibiyotikler ve avantajları tablo 2'de sunulmuştur.

TEDAVİ SÜRESİ. Genel olarak tedavi süresi 2-3 haftadır. İki hafta sonunda pulmoner infiltratı, düşük düzeyde ateşi ve lökositozu devam eden hastalarda, tedavi sırasında antibiyotik direnci veya başlangıçta yanlış spektrum seçilmiş olması olasılıkları gözönüne alınarak antibiyotik tedavisi değiştirilip klinik yanıtı gözlenebilir. Hasta bu değişiklikle de yanıt vermiyorsa viral pnömoni (örneğin HSV-1 pnömonisi) veya non-infeksiyöz bir durum düşünülmeli ve araştırılmalıdır. Bu hastalarda transbronşiyal biyopsi, mümkünse açık akciğer biyopsisi yapılmalıdır.

Tablo 2. Nozokomiyal pnömonide kullanılan değişik antibiyotiklerin özellikleri.

Antibiyotik	Yorum
Sefepim	İyi anti-psödomonal aktivite Seftazidim dirençli P.aeruginosa'lara etkili ORSA veya VRE'de artışa neden olmaz OSSA'ya etkili Seftazidimden daha ucuz
Piperasilin	İyi anti-psödomonal aktivite Bacteroides fragilis aktivitesi
Meropenem	İyi anti-psödomonal aktivite ORSA'de artışa neden olmaz OSSA'ya etkili Seftazidime dirençli P.aeruginosa'ların çoğunda etkili

ORSA, oksasiline dirençli S.aureus; OSSA, oksasiline duyarlı S.aureus; VRE, vankomisine dirençli enterokok.

KAYNAKLAR

- 1- Baker AM, Bowton DL, Haponik EF: Decision making in nosocomial pneumonia: an analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures, *Chest* 107:85 (1995).
- 2- Bonten MJM, Bergmans DCJJ: Nosocomial pneumonia, "Mayhall CG (ed): *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 2. baskı" kitabında s. 211, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (1999).
- 3- Bregeon F, Papazian L, Visconti A, et al: Relationship of microbiologic diagnostic criteria to morbidity and mortality in patients with ventilator-associated pneumonia, *JAMA* 277:655 (1997).
- 4- Bryan CS, Reynolds KL: Bacteremic nosocomial pneumonia, *Am Rev Respir Dis* 129:668 (1984).
- 5- Celis R, Torres A, Gatell JM, et al: Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis, *Chest* 93:318 (1988).
- 6- Chastre J, Fagon J-Y, Bornez-Lesco M, et al: Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med* 152:231 (1995).
- 7- Craig CP, Connelly S: Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality, *Am J Infect Control* 12:233 (1984).
- 8- Cunha BA: Nosocomial pneumonia: Diagnostic and therapeutic considerations, *Med Clin North Am* 85:79 (2001).
- 9- Dunn M, Wunderink RG: Ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas* infection, *Clin Chest Med* 16:95 (1995).
- 10- Espersen F, Gabrielsen J: Pneumonia due to *Staphylococcus aureus* during mechanical ventilation, *J Infect Dis* 144:19 (1981).
- 11- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al: Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients, *Am Rev Respir Dis* 138:110 (1988).

- 12- Fagon JY, Chastre J, Hance A, et al: Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay, *Am J Med* 94:281 (1993).
- 13- Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, et al: Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units, *JAMA* 275:866 (1996).
- 14- Iannini PB, Claffey T, Quintiliani R: Bacteremic Pseudomonas pneumonia, *JAMA* 230:558 (1974).
- 15- Jourdain B, Joly-Guillou M-L, Dombret M-C, et al: Usefulness of quantitative cultures of BAL fluid for diagnosing nosocomial pneumonia in ventilated patients, *Chest* 111:411 (1997).
- 16- Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, et al: The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria, *Chest* 112:445 (1997).
- 17- Kollef MH, Sherman G, Wards S, et al: Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients, *Chest* 115:462 (1999).
- 18- Lode HM, Schaberg T, Raffenberg M, Mauch H: Nosocomial pneumonia in the critical care unit, *Crit Care Clin* 14:119 (1998).
- 19- Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al: Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator associated pneumonia, *Chest* 111:676 (1997).
- 20- Marquette CH, Georges H, Wallet F, et al: Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia, *Am Rev Respir Dis* 148:138 (1993).
- 21- Pingleton SK, Fagon J-Y, Leeper KV: Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia: Criteria for evaluating diagnostic techniques, *Infect Control Hosp Epidemiol* 13:635 (1992).
- 22- Rello J, Ausina V, Ricart M, et al: Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia, *Chest* 104:1230 (1993).
- 23- Rello J, Quintana E, Ausina V, et al: Risk factors for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients, *Am Rev Respir Dis* 142:1320 (1990).
- 24- Rello J, Torres A, Ricart M, et al: Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes, *Am J Respir Crit Care Med* 150:1545 (1994).
- 25- Robert R, Grolier G, Dore P, et al: Nosocomial pneumonia with isolation of anaerobic bacteria in ICU patients: Therapeutic considerations and outcome, *J Crit Care* 14:114 (1999).
- 26- Shlaes DM, Lederman M, Chmielewski R, et al: Elastin fibers in the sputum of patients with necrotizing pneumonia, *Chest* 83:885 (1983).
- 27- Shlaes DM, Lederman M, Chmielewski R, et al: Sputum elastin fibers and the diagnosis of necrotizing pneumonia, *Chest* 85:763 (1984).
- 28- Torres A, El-Ebiary M, Rano A: Respiratory infectious complications in the intensive care unit, *Clin Chest Med* 20:287 (1999).