

AKCİĞER HASTALIKLARI AÇISINDAN ANTİBİYOTİK SEÇİM

Turhan ECE

Solunum sistemi diğer sistemlere göre biraz daha sık enfeksiyon oluşumuna açık bir sistem olduğundan sıklıkla antibiyotik uygulanımına gereksinme duyulmaktadır. Antibiyotik seçimi başlangıçta ampirik olarak yapıldığından son yıllarda solunum sistemi enfeksiyonlarında doğru antibiyotik seçimine yardımcı olmak amacıyla rehberler yayınlanmakta ve belirli aralıklar ile bu rehberler güncellenmektedir. Epidemiyolojik veriler, enfeksiyon kontrol komitelerinin verileri, etkenler ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarında oluşan değişiklikler gözetilerek yenilenen rehberlerin solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde doğru antibiyotik seçim ve uygulanımını belirgin şekilde olumlu etkilediğini söyleyebiliriz. Bu bölümde oluşturulan rehberler ve bilimsel değeri yüksek olan makaleler gözden geçirilerek ve pratikteki uygulamalarımız dikkate alınarak akciğer hastalıklarında antibiyotik seçimi irdelenecektir.

Antibiyotik tedavisi gerektiren akciğer hastalıkları; akut ve kronik bronşit, toplum kökenli pnömoniler, hastane kökenli pnömoniler, bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni, paraziter akciğer hastalıkları başlıkları altında aktarılabilmektedir.

BRONŞİT

Akut bronşit: Çoğunlukla viral etkenler ile olduğundan antibiyotik tedavisi önermemektediriz. Ancak semptomatik tedavi ile geçmeyen uzamış bronşit ataklarında veya başlangıçta pürülan balgam, nefes darlığı yüksek ateş gibi semptomları ve/veya klinik seyriyle bakteriyel bronşit düşünülen olgularda antibiyotik tedavisi gerekebilmektedir. Etkenler çoğunlukla *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* olduğundan 7-14 gün bir oral makrolid (roksitromisin, azitromisin, klaritromisin) veya tetrasiklin-doksisisiklin önermektediriz.

Kronik bronşit alevlenmesi: Balgamın miktar ve/veya pürülanlığında artma, nefes darlığında artma, öksürükte artış ve/veya ateş ile tanımlanmaktadır. Kronik bronşitli hastalar; basit, komplike ve sürekli infekte olmak üzere alt gruplara ayrılarak değerlendirilmekte ve antibiyotik seçimi yapılmaktadır (Tablo 1). **Basit kronik bronşit;** belirgin solunum kısıtlanması ve eşlik eden hastalığı olmayan, atak sayısı az (<4/yıl) olguları tanımlar. Çoğunlukla *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis*'in etken olduğu ve ampirik tedavide; aminopenisilin (amoksisilin, ampisilin) veya ikinci seçenek olarak makrolid (roksitromisin, azitromisin, klaritromisin), beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilinler, ikinci kuşak sefalosporinler veya yeni kinolonların (levofloksasin, moksifloksasin) önerildiği bir gruptur. Tedavi ayaktan ve oral yoldan kullanılan ilaçlar ile yapılır. **Komplike kronik bronşit;** ciddi solunum sıkıntısı, eşlik eden hastalık veya sık atak (> 4/ yıl) geçiren hasta grubunu kapsar. *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis* veya *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ataklarda sık rastlanan etkenlerdir. Bu grupta artmış beta-

laktamaz sorunu, penisilin-makrolid dirençli *S.pneumoniae* ve Gram negatif mikroorganizmaların etken olma olasılığı artmaktadır. Ampirik tedavide; makrolid, beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilinler, ikinci-üçüncü kuşak sefalosporinler veya yeni kinolonlar (levofloksasin, moksifloksasin) önerilir. Hastanede ve parenteral tedavi gerekebilir. Ampirik tedavide yanıtızlık veya başarısızlık halinde; balgam Gram boyaması ve kültür sonucuna göre tedavi yönlendirilir. **Sürekli infekte kronik bronşit** (kronik bronşiyal enfeksiyon); eşlik eden hastalığı, bronşektazisi, sürekli pürülan balgam, ciddi solunum sıkıntısı olan hasta grubunu kapsar. Yukarıda sayılan etkenlerin yanısıra; Enterobakteriler, *P.aeruginosa* ve diğer Gram negatif organizmalar sık rastlanan etkenlerdir. Atakların tedavisi; hastanede, parenteral yoldan uygulanan; beta-laktamaz inhibitörlü penisilinler, üçüncü-dördüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar (levofloksasin, moksifloksasin, siprofloksasin) ile ve gerekirse kombine antibiyotik tedavisi şeklinde yapılmalıdır. Ampirik tedavide yanıtızlık veya başarısızlık halinde; balgam Gram boyaması ve kültür sonucuna göre tedavi yönlendirilir.

TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ

Günlük yaşamını sürdüren bir insanda ortaya çıkan; ateş, kuru veya balgamlı öksürük, bazı olgularda yan ağrısı, nefes darlığı, baş-eklem-kas ağrıları olan, fizik muayenede göğüste lokalize ral ve/veya akciğer grafisinde parenkimal infiltrasyon ile seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığı ağırlığı, altta yatan hastalık varlığı, solunum destek tedavisi gereksinimi olup olmamasına göre dört ana grupta değerlendirilmekteyiz. Hastaların gruplanması ve empirik tedavi yaklaşımı tablo 2 ve 3'de görülmektedir.

HASTANE KÖKENLİ PNÖMONİ

Hastane kökenli pnömoni (HKP); genellikle hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ve hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni olguları ile, hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanır. HKP içinde önemli yer tutan ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) ise; intübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteğindeki hastada intübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömonidir. HKP altta yatan sebepleri, etyoloji ve gelişen komplikasyonları nedeniyle homojen bir hastalık değildir. Erken ve uygun olarak başlanan empirik tedavi, hastaların prognozunda en önemli faktördür. HKP'nin erken veya geç dönemde olması, altta yatan risk faktörleri ve pnömoninin ağırlığı empirik tedaviyi biçimlendirir. Empirik tedavinin düzenlenmesinde her birim, kendi mikrobiyolojik verilerini temel almalıdır. Hastaların gruplanması ve empirik tedavi yaklaşımı tablo 4 ve 5'de görülmektedir.

Tablo 1. Bronşit sınıflaması ve antibiyotik seçimi.

Grup 1 Akut bronşit	Grup 2 Basit kronik bronşit	Grup 3 Komplike kronik bronşit	Grup 4 Kronik süpüratif bronşit
Etkenler			
Solunumsal virüsler veya M.pneumoniae, C.pneumoniae	H.influenzae, S.pneumoniae, M.catarrhalis veya M.pneumoniae, C.pneumoniae	H.influenzae, S.pneumoniae, M.catarrhalis veya PDSP Gram negatif MO	H.influenzae, S.pneumoniae, M.catarrhalis veya PDSP Gram negatif MO Enterobakteriler, P.aeruginosa
Antibiyotik seçimi			
Antibiyotik önerilmez veya Makrolid	Aminopenisilin veya Makrolid, Beta-laktamaz inh. aminopenisilin, 2. kuşak sefalosporin, Yeni kinolonlar	Makrolid, Beta-laktamaz inh. aminopenisilin, 2. ya da 3. kuşak anti-Pseudomonas olmayan sefalosporin, Yeni kinolonlar (Parenteral ?)	Beta-laktamaz inh. aminopenisilin, 3-4. kuşak sefalosporin ± Siprofloksasin, Yeni kinolonlar (Parenteral)

Tablo 2. Toplum kökenli pnömonide etkenlerin gruplara göre dağılımı.

Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Risk ve ağırlık faktörü yok	Risk faktörü var, ağırlık faktörü yok	Ağırlık faktörü var a) Risk faktörü yok b) Risk faktörü var	Yoğun bakım birimine yatırılma ölçütleri var a) Pseudomonas riski yok b) Pseudomonas riski var
- S.pneumoniae - M.pneumoniae - C.pneumoniae (tek başına veya mikst infeksiyon şeklinde) - H.influenzae - Viruslar - Diğerleri	- S.pneumoniae - M.pneumoniae - C.pneumoniae - Mikst infeksiyon - H.influenzae - Enterik Gram negatifler - Viruslar - Diğerleri	Grup 3a - S.pneumoniae - M.pneumoniae - C.pneumoniae - Mikst infeksiyon - H.influenzae - Legionella spp. - Viruslar Grup 3b - S.pneumoniae (PDSP* dahil) - H.influenzae - M.pneumoniae - C.pneumoniae - Mikst infeksiyon - Enterik Gram negatifler - Anaeroplara - Viruslar - Legionella spp. - S.aureus - Diğerleri	Grup 4a - S.pneumoniae (PDSP* dahil) - Legionella spp. - H.influenzae - Enterik Gram negatifler - S.aureus - M.pneumoniae - Viruslar - Diğerleri Grup 4b - P.aeruginosa + Grup A' daki patojenler (S.pneumoniae: PDSP* dahil, Legionella spp. H.influenzae, enterik Gram negatifler, S.aureus, M.pneumoniae, solunumsal viruslar, diğerleri)

* PDSP: Penisiline dirençli Streptococcus pneumoniae. • Mikst infeksiyon (bakteri+bakteri/atipik patojen).

Tablo 3. Toplum kökenli pnömonide empirik tedavi§.

Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Risk ve ağırlık faktörü yok	Risk faktörü var, ağırlık faktörü yok	Ağırlık faktörü var a) Risk faktörü yok b) Risk faktörü var	Yoğun bakım birimine yatırılma ölçütleri var a) Pseudomonas riski yok b) Pseudomonas riski var
Ayaktan tedavi*	Poliklinikte tedavi	Klinikte tedavi	Yoğun bakım biriminde tedavi†
Penisilin (amoksisilin, prokain penisilin)	2. kuşak sefalosporin Beta-laktamaz inhi- bitörlü aminopenisi- lin	Grup 3a Makrolid Penisilin¥	Grup 4a 3. kuşak anti- Pseudomonas olmayan sefalosporin Beta-laktamaz inhibitörlü ami- nopenisilin + Makrolid
ya da	±	Grup 3b 2. ya da 3. kuşak anti- Pseudomonas olmayan sefalosporin Beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid Doksisisiklin	ya da Tek başına yeni fluorokinolon
Makrolid Doksisisiklin	Makrolid Doksisisiklin	ya da Tek başına yeni fluorokinolon¶	Grup 4b Anti-Pseudomonas beta- laktam + Siprofloksasin, Ofloksasin Aminoglikozid + Makrolid‡

§ Pseudomonas riski tablo 1'de, risk ve ağırlık faktörleri tablo 3'te, yoğun bakım birimine yatırılma ölçütleri tablo 4'te gösterilmiştir.

* 3 günlük antibiyotik tedavisine karşın ateşin düşmemesi halinde, hastaneye sevk edilmelidir.

¥ Tedavinin oral ya da IV olarak seçilmesine ilişkin karar için metne bakınız.

¶ Pnömonoklara etkili kinolonlar, penisiline dirençli pnömokoksik pnömoni riskini artıran faktörlerin varlığında; önerilen antibiyotiklerin etkisiz kaldığı veya bunlara karşı allerji varlığında uygulanmalıdır.

‡ Fluorokinolon kullanılan hastalarda makrolide gerek yoktur.

† Yoğun bakım biriminde tüm ilaçlar parenteral uygulanmalıdır.

Tablo 4. Hastane kökenli pnömonide (HKP) etkenler*.

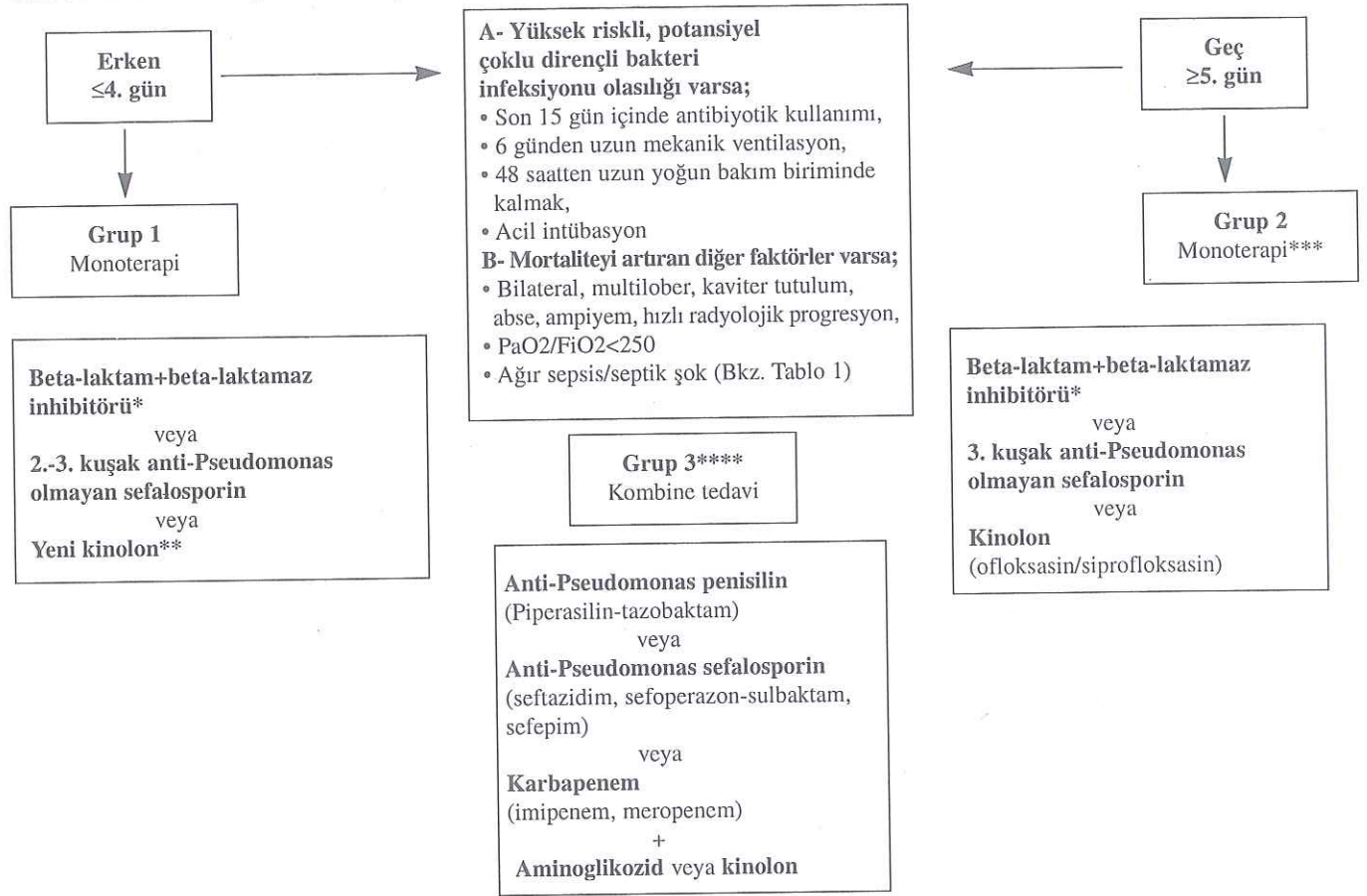
Grup 1 (Erken başlangıçlı HKP ≤4.gün)	Grup 2 (Geç başlangıçlı HKP ≥5.gün)	Grup 3 (Yüksek çoğul dirençli bakteri enfeksiyonu ve mortalite riski yüksek HKP)
Temel etkenler	Enterobacter spp.	P.aeruginosa,
S. pneumoniae	K.pneumoniae	Acinetobacter spp.
H. influenzae	S.marcescens	S.aureus (metisiline dirençli**)
M.catarrhalis	E.coli	K.pneumoniae
S.aureus (metisiline duyarlı)	Diğer Gram negatif çomaklar	S. maltophilia
	+	+
	S.aureus	Grup 2 etkenleri
	Temel etkenler	

* Nadiren anaerob bakteriler (Abdominal cerrahi, belirgin aspirasyon risk faktörleridir).

**Influenza virus enfeksiyonu, koma, kafa travması, merkezi sinir sistemi cerrahisi, diabetes mellitus, renal yeter-
sizlik gibi patolojiler S. aureus enfeksiyonu için risk faktörleridir.

**Ancak antibiyotik kullanımı öyküsü olan hastalarda MRSA akla gelmelidir.

Tablo 5. Hastane kökenli pnömonide empirik tedavi yaklaşımı.



* Farmokinetik özellikleri nedeni ile parenteral tedavide ampicilin-sulbaktam, ardışık tedavi protokolünde oral tedavide klavulanik asid-amoksisilin tercih edilmelidir.

** Yeni kinolonlar yüksek tedavi maliyeti ve daha geniş spektrumları nedeniyle ilk seçenek ajanlar olarak değil, diğer ajanlara alternatif olarak düşünülmelidir.

*** Birimde / hastanede önerilen ajanlara direnç söz konusu ise piperasilin-tazobaktam ya da karbapenemler, duyarlılık oranları dikkate alınarak tercih edilmelidir.

**** Glikopeptidlerin empirik tedavide yeri yoktur.

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ BASKILANMIŞ HASTALARDA PNÖMONİ

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda (BBH) pulmoner infiltrasyonların büyük çoğunluğu infeksiyöz nedenlerle ortaya çıkar. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda

görülen pulmoner infeksiyon etkenleri, konaktaki savunma defektinin türüne göre değişmektedir. Klinik yaklaşımda; nötropenik olgular, nötropenik olmayan olgular, AIDS' li olgular olmak üzere üç grupta değerlendirilmektedir. Etkenler ve empirik tedavi yaklaşımı tablo 6 ve 7'de görülmektedir.

Tablo 6. Konak savunma defektlerine göre pulmoner infeksiyon etkenlerinin sınıflandırılması.

Nötropeni	Hümmoral immün yetmezlik	Hüccresel immün yetmezlik
Enterik Gram negatif bakteriler	S.pneumoniae	Mikobakteriler (tüberküloz, atipik mikobakteriler)
P.aeruginosa	H.influenzae	Funguslar
S.aureus		Viruslar (CMV,VZV,HSV,RSV)
Koagülaz negatif stafilokoklar		P.carinii
Streptokoklar		T.gondii
Enterokoklar		S.stercoralis
Aspergillus		
Candida spp.		

Tablo 7. Bağışıklığı baskılanmış hasta pnömonilerinde empirik tedavi yaklaşımı.

Hastanın özelliği	Radyolojik görünüm	
	Fokal (konsolidasyon)	Difüz (interstisyel)
Nötropenik	Anti-Pseudomonas beta-laktam + Aminoglikozid ± Amfoterisin B	Anti-Pseudomonas beta-laktam + Aminoglikozid + Kotrimoksazol ± Amfoterisin B
Nötropenik olmayan	Toplum kökenli pnömoni Grup 3b tedavisi veya Hastane kökenli pnömoni Grup 2-3 tedavisi	Kinolon/makrolid + Kotrimoksazol
AIDS' li olgu	Toplum kökenli pnömoni Grup 3b tedavisi + Kotrimoksazol veya Hastane kökenli pnömoni Grup 2-3 tedavisi ± Kotrimoksazol	Kinolon/makrolid + Kotrimoksazol

KAYNAKLAR

- 1- American Thoracic Society: Hospital - acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement, *Am J Respir Crit Care Med* 153:1711 (1995).
- 2- Arseven O, Özlü T, Aydın G ve ark: Toplum kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi, *Toraks Derg* 3(3):3 (2002).
- 3- ATS: Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med* 163:1730 (2001).
- 4- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA et al: Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults, *Clin Infect Dis* 31:347 (2000).
- 5- BTS: Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults, *Thorax* 56 (Suppl IV):41 (2001).
- 6- Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia, *MMWR* 46 (No: 22-1) (1997).
- 7- Ece T, Arman D, Akalın H ve ark: Hastane kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi, *Toraks Derg* 3(4):3 (2002).
- 8- Fishman JA, Rubin RH: Pneumonia in the organ transplant patient, "Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM (eds): *Fishman's Respiratory Diseases and Disorders*" kitabında s. 2153, Mc Graw-Hill Comp., New York (1998).
- 9- Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 10- Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF et al: Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society, *Clin Infect Dis* 31:383 (2000).
- 11- Özdemir Ö, Tabak L, Akan H ve ark: Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda pnömoni tanı ve tedavi rehberi, *Toraks Derg* 3(4):27 (2002).