

Hastanede Kazanılmış Pnömonilerde Uygun Antibiyotik Kullanımı

Hakan Leblebicioğlu

Giriş

Hastanede kazanılmış pnömoni (HKP), klinik bulguları veya inkübasyon süresi hastaneye yatış zamanını içermeyen ve hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen pnömonidir. Ayrıca hastaneden taburcu edilen kişilerde 48 saat içinde gelişen pnömoniler de HKP olarak kabul edilir (Tablo 1) (1,2).

Epidemiyoloji

İnsidans

Pnömoni hastane infeksiyonlarının en sık ikinci nedenidir (2). Klinik tanı kriterlerine göre yapılan çalışmalarda HKP' nin hastaneye yatan 100 olgudan 0.5-1.0'inde görüldüğü bildirilmiştir; infeksiyon oranı eğitim hastanelerinde diğer hastanelere göre daha fazladır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl hastaneye yatan 275 000 kişinin pnömoniyeye yakalandığı tahmin edilmektedir (3). Olguların çoğunluğunu medikal veya cerrahi yoğun bakım birimi (YBB)'nde yatan hastalar oluşturmaktadır. Herhangi bir nedenle YBB'ye yatan hastaların %10-25'inde pnömoni gelişmektedir. HKP prevalansı yaşla artış göstermektedir.

Mortalite ve Morbidite

Hastane infeksiyonları içinde pnömoni en yüksek mortaliteye (%27-33) sahiptir (4,5). Gram-negatif pnömonilerde mortalite Gram-pozitif pnömonilere göre daha yüksektir. Yaşlılık, uygunsuz antibiyotik kullanımı, bilateral radyolojik tutulum ve patojenin *Pseudomonas aeruginosa* olduğu hallerde mortalite daha yüksektir (6). YBB hastalarında HKP gelişmesi mortaliteyi 2-10 kat artırmaktadır (7). Ayrıca HKP hastanede kalış süresini ortalama 7-9 gün artırarak maliyet artışına neden olur (2).

Risk Faktörleri

Konağın savunma mekanizmalarını baskılayan veya azaltan durumlarda pnömoni sık görülür. Koma, malnütriyon, uzun süreli hastanede yatış, yaş, debilite, bilinç bozukluğu, travma, malignite ve altta yatan hastalık başlıca risk faktörleridir (8,9). Pnömoni gelişen hastaların alkolizm, sigara alışkanlığı, diabetes melitus veya kronik akciğer hastalığı hikayesi vardır. Birimlerde infeksiyon kontrol önlemlerinin yetersizliği, sağlık personeli veya solunum aygıtları mikroorganizmaların bulaşmasını kolaylaştırır (10). Solunum desteği amacı ile yapılan birçok girişim konak savunma mekanizmalarını engelleyerek mikroorganizmaların akciğerlere ulaşmasını kolaylaştırabilir. İntübe hastalarda intübe olmayanlara göre infeksiyon riski dört kat daha fazladır. Benzer şekilde mekanik ventilasyon da pnömoni riskini 3-4

Tablo 1. Hastanede Kazanılmış Pnömoni Tanı Kriterleri

- Hastaneye yatıştan 48 saat sonra başlayan pnömoni
- Fizik muayenede akciğerlerde ral duyulması veya perküsyonda matite veya akciğer grafisinde yeni veya ilerleyici infiltrasyon, konsolidasyon veya plevral epanşman ile birlikte aşağıdaki bulgulardan en az biri:
 - a) Yeni başlayan pürülan balgam veya balgam karakterinde değişiklik
 - b) Kan, transtrakeal aspirat, korunmalı fırçalama (PSB) veya biyopsi materyalinde patojen mikroorganizma üremesi
 - c) Respiratuar sekresyonlarda virus izolasyonu veya antijen saptanması
 - d) Solunum yolu patojenleri için diyagnostik antikör titresi
 - e) Pnömoniyeye ait histopatolojik bulgu

Kaynak 1'den değiştirilerek alınmıştır.

kat artırmaktadır. Primer infeksiyonun tedavisinde antibiyotik kullanımı dirençli patojenlerin seleksiyonuna neden olarak süperinfeksiyon gelişmesinde etkilidir. Tablo 2'de ventilatörlü ve ventilatörsüz hastalarda pnömoni gelişmesinde rol oynayan bazı faktörler verilmiştir (11).

Etyoloji

HKP'ye neden olan patojenlerin sıklığı ve dağılımı, kullanılan tanı metodları, hasta popülasyonu ve çalışmanın yapıldığı hastaneye göre değişkenlik gösterir. Pnömoni bulguları, hastaneye yatıştan sonraki dört günde ortaya çıkmışsa erken başlangıçlı; beş günden sonra gelişmişse geç başlangıçlı pnömoni olarak tanımlanır (1,2). Risk faktörlerinin olup olmaması (Tablo 2) ve pnömoninin şiddeti (Tablo 3) etyolojiyi belirleyen diğer faktörlerdir. Bu faktörlere göre hastalar Şekil 1'deki gibi gruplandırılabilir.

HKP'ye neden olan başlıca mikroorganizmalar *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae*'dir (2). Geç başlangıçlı ve ağır pnömonilerde ise *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) sayılan mikroorganizmalara ek olarak etken olabilir (1,2). Ağır pnömoni sıklıkla YBB'de yatan hastalarda, özellikle mekanik ventilasyon yapılanlarda görülür. YBB'ye giriş de pnömoni için predispozisyon oluşturur. Özellikle YBB hastalarında akut veya kronik altta yatan hastalık olması, uygulanan invazif girişimler ve antibiyotik tedavisi bu hastaların çoğul

Tablo 2. Hastanede Kazanılmış Pnömonide Risk Faktörleri**Ventilatörlü Hastalar**

- >60 yaş
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Ventilasyonun süresi >2 gün
- Hastalığın şiddeti
- Kafa travması
- H₂ reseptör antagonisti kullanımı
- Aspirasyon
- Reintübasyon
- Geçirilmiş cerrahi operasyon
- Önceden antibiyotik tedavisi
- Nazogastrik tüp
- Bronkoskopi
- Şok
- Stres ülseri

Ventilatörsüz Hastalar

- >60 yaş
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Hastalığın şiddeti
- Geçirilmiş cerrahi operasyon
- Operasyonun süresi
- Yetersiz beslenme, hipoalbuminemi
- Aspirasyon
- Bilinç kaybı
- Sekresyon atımında güçlük
- Hastanede yatış süresi
- Nazogastrik tedavi
- İmmünoşüpresif tedavi
- Nöromusküler hastalık

Kaynak 6,8,11'den alınmıştır.

Tablo 3. Ağır Pnömoni Tanımı

- Yoğun bakım biriminde yatış
- Respiratuar yetmezlik (mekanik ventilasyon gereksinimi veya arteriyel oksijen saturasyonunu %90'ın üzerinde tutmak için %35'ten fazla oksijen gereksinimi)
- Hızlı radyolojik ilerleme, multilober pnömoni veya kavitasyon
- Sepsis veya organ yetmezliği:
 - Şok
 - Dört saatten uzun süreli vazopresör gereksinimi
 - İdrar miktarı: <20 ml/saat veya dört saat içinde <80 ml (başka bir nedene bağlı olmadan)
 - Diyaliz gerektiren akut renal yetmezlik

dirençli bakterilerle infekte olmasını kolaylaştırmaktadır. Ventilatöre bağlı hastaların %25-46'sında polimikrobiyal infeksiyon söz konusudur.

Spesifik risk faktörlerinin varlığı halinde bu mikroorganizmalar yanında diğer bakteriler de etkindir (Tablo 2). Örneğin aspirasyon halinde anaerop pnömoni gelişebilir. Torakoabdominal cerrahi, solunum yollarında yabancı cisim varlığında da anaeroplara etken olabilir. Koma, kafa travması, hastanede uzun süreli yatış, intravenöz ilaç bağımlılığı, diabetes mellitus, renal yetmezlik ve mekanik ventilasyon yapılan hastalarda MRSA sıklığı fazladır (2,12). Uzun süreli antibiyotik kullanımı veya hastanede yatış *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp. ve *Acinetobacter* spp. için de predispozisyon yaratır. Kortikosteroid kullanımı *P. aeruginosa*, *Aspergillus* ve *Legionella* infeksiyonları için zemin oluşturur. Hastane su sistemlerinin kontaminasyonu halinde *Legionella* infeksiyonları görülebilir.

Viral pnömoni insidansını belirlemek güçtür. Viral kültür ve serolojik testlere göre virüslerin hastanede gelişen erişkin pnömoni olgularının %10'undan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Viral pnömoni çocuk kliniklerinde daha sık

görülmektedir. Etkenler sıklıkla influenzavirus A, solunum sinsisyum virusu (RSV), parainfluenza virüsleri ve adenovirüslerdir.

Klinik Özellikler

HKP'nin klinik bulgularının nonspesifik olması, ayrıca pulmoner emboli, pulmoner infarktüs gibi akciğer hastalıkları ile benzer bulgulara sahip olması nedeniyle bir kısım hasta yanlışlıkla pnömoni tanısı alarak gereksiz antibiyotik kullanmak zorunda kalmaktadır. Bir diğer durumda ise bu akciğer patolojilerinin aynı zamanda var olan pnömoniyi maskeleyen, pnömoni tanısından uzaklaştırmakta ve mortaliteyi artırmaktadır. Hastanede yatan hastalarda klinik gidişte değişiklik olması halinde pnömoni mutlaka akla gelmeli, fakat yanı sıra diğer olası infeksiyon odakları da araştırılmalıdır. Pnömonide başlıca semptom ve bulgular Tablo 4'te verilmiştir.

Tanı

Pnömoni tanısında kullanılan testler üç amaçla yapılır: [1] hastada pnömoninin saptanması, [2] etyolojik mikroorganizmaların saptanması, [3] hastalığın şiddetinin belirlenmesi. İntübe olmayan ve altta yatan akciğer patolojisi olmayan hastalarda akciğerlerde yeni radyolojik infiltrasyonla birlikte ortaya çıkan ateş, pürülan balgam çıkarma ve lökositöz klinik tanıda yardımcıdır. Akciğer hastalığı olanlarda ve ventile edilen hastalarda ateş, pürülan balgam çıkarma ve akciğerde yeni infiltrasyon pnömoni tanısında tek başında yeterli değildir.

Hastalığın şiddetini belirlemek için arteriyel kan gazları ölçülmeli ve bunun yanı sıra tam kan sayımı, elektrolitler, karaciğer ve renal fonksiyonlar değerlendirilmelidir. Parapnömonik epanşman halinde tanı amaçlı torasentez yapılmamalıdır.

Mikrobiyolojik Tanı

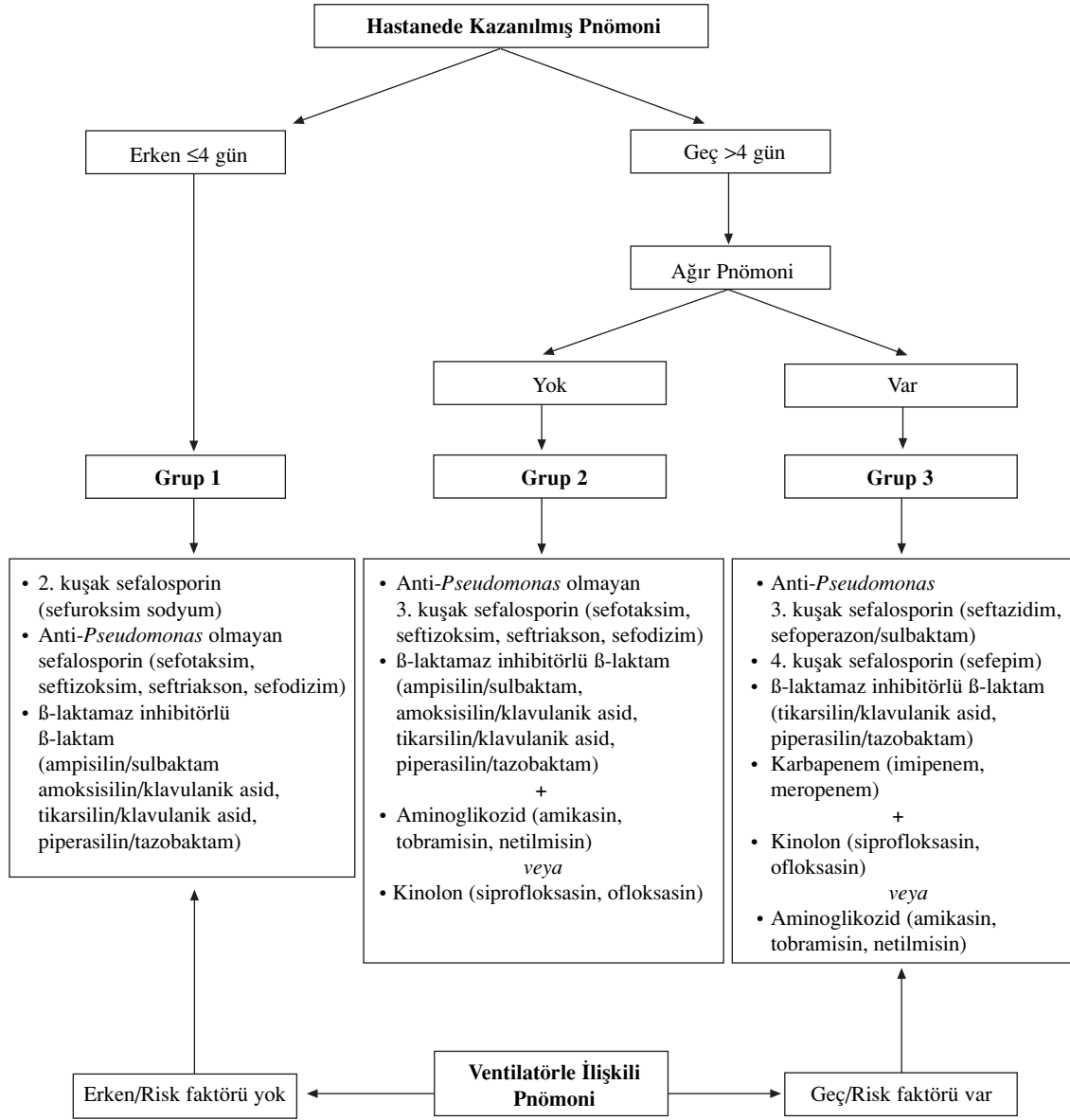
Respiratuar sekresyonların incelenmesi, etken mikroorganizmaların izolasyonu, miktarı, inflamasyonun derecesi,

Tablo 4. Pnömonide Semptom ve Bulgular**Semptomlar**

- Halsizlik
- Ateş
- Üşüme, titreme
- Kas ağrısı
- Nefes darlığı
- Göğüs ağrısı
- Balgam çıkarma
- "Wheezing"

Bulgular

- Siyanoz
- Herpes labialis
- Öksürük
- Balgam çıkarma (pürülan)
- Fokal bulgular
- Matite
- Krepitasyon
- Plevral frotman
- Takipne
- Takikardi



Şekil 1. Hastanede kazanılmış pnömonide tedavi.

Kaynak 1'den değiştirilerek alınmıştır.

nekroz gibi özellikler hakkında bilgi verebilir. Bu amaçla mikrobiyolojik tanıda invazif ve noninvazif yöntemler kullanılabilir. Serolojik incelemeler retrospektif tanı ve epidemiyolojik araştırmalarda yardımcıdır. *S. pneumoniae*, *Legionella* ve respiratuar virus enfeksiyonları tanısında serolojik yöntemler kullanılabilir.

Kan Kültürü: Pnömoni olgularından en az iki set kan kültürü alınmalıdır. Klinik bulgular ile birlikte respiratuar sekresyonlardan ve kan kültüründen "temel mikroorganizmalar"ın izolasyonu anlamlıdır. Kan kültüründe üreme olan olgularda diğer olası enfeksiyon odakları da araştırılmalıdır.

Balgam İncelemesi: Ekspektorasyonla elde edilen balgamın üst solunum yollarında kolonize olan mikroorganizmalarla kontamine olma olasılığı nedeniyle kültürü anlamlı değildir. Balgamın Gram boyaması da HKP'de yeterli bilgi vermez. Aside dirençli bakteriler ve funguslar açısından balgam boyanabilir; ayrıca *Legionella* için direkt floresan antikor (DFA) testi kullanılabilir.

Transtrakeal Aspirasyon (TTA)

TTA balgam çıkaramayan hastalarda kullanılması düşünülebilecek bir yöntemdir. Özellikle anaerob pnömoni düşü-

nüldüğünde indikedir. TTA'nın travmatik bir girişim olması nedeni ile daha az riskli tanısal girişimler tercih edilmelidir.

Endotrakeal Aspirasyonu (ETA)

İntübe hastalarda ETA ile alt solunum yollarına ait sekresyonlar kolaylıkla alınabilir. Kantitatif olmayan ETA kültürlerinde mikroorganizma ürememesi pnömoni tanısından uzaklaştırır. Gram-negatif bakterilerin solunum yollarında kolonize olabilmesi nedeniyle yalancı pozitiflik sıklığıdır (2).

Transtorasik İğne Aspirasyonu

Transtorasik iğne aspirasyonu akciğer malignitelerinin tanısında kullanılır. Çocuk pnömonileri dışında infeksiyon tanısında kullanımı sınırlıdır.

Bronkoskopi

Üst solunum yollarının ve intübe hastalarda trakea ve bronşların mikroorganizmalarla kontaminasyonu nedeniyle (13); respiratuar sekresyonların alınımında trakeadan geçiş sırasında kontaminasyonun azaltılması ve kantitatif kültür yapılması kolonizasyon-infeksiyon ayırımında yararlıdır. Bu amaçla fiberoptik bronkoskoplara kullanılarak korumalı fırçalama yöntemi ("protected specimen brush, PSB"), bronkoalveoler lavaj (BAL) veya korumalı ("protected") BAL (P-BAL) yöntemleri uygulanabilir. BAL sıvısının Gram yöntemi ile boyanarak incelenmesinde epitel hücrelerinin görülmemesi kontaminasyon olmadığını gösterir. Bu metodla hücre içi mikroorganizmalar da saptanabilir (14). PSB veya BAL ile kantitatif kültür yapılabilir. Sınır değerler PSB $>10^3$ koloni/ml, BAL $>10^4$ koloni/ml'dir (12,15). PSB ve BAL'ın birlikte yapılması tanıya duyarlılığı artırmaktadır.

Akciğer Biyopsisi

En fazla invazif olan girişimdir. Pnömotoraks gibi komplikasyonları nedeni ile diğer tanısal girişimlerden sonuç alınmazsa veya bronkoskopi kontrindikasyonuna ise uygulanabilir (12).

Radyoloji

Hastanede yatan hastalarda özellikle YBB hastalarında, ek patolojiler (pulmoner tromboembolizm, ödem, kanama, atelektazi), alta yatan hastalıklar (malignite, amfizem), geçirilmiş operasyon, verilen tedaviler, hastanın yaşı ve immün durumu gibi faktörlerin etkilemesi nedeni ile noninfeksiyöz ve infeksiyöz pulmoner hastalıkları birbirinden ayırmak güçtür (16). Bu nedenle radyolojik bulgular klinik bulgularla birlikte değerlendirilmeli ve vital fonksiyonlarda farklılaşma gibi hastanın durumunda gelişen değişikliklerde akciğer radyografisi çekilmelidir.

Akciğer Grafisi: Tüm hastalarda postero-anterior (PA) ve yan akciğer grafisi çekilmelidir. HKP'de interstisyel ve alveoler difüz parenkimal infiltrasyon sık görülen bulgudur (16). Bu nonspesifik bulgu bakteriyel, viral, fungal, protozoal veya mikobakteriyel infeksiyonlarda da görülebilir.

Lober Pnömoni: *S. pneumoniae* ve *Klebsiella pneumoniae* infeksiyonlarında nonsegmenter periferik konsolidasyon ortaya çıkar. *Klebsiella* infeksiyonlarında hızlı gidiş söz konusudur ve nekrozla birlikte kaviteasyon veya fisürlerde bombeleşme görülebilir. Benzer görünüm pulmoner hemoraji, infarktla birlikte olan tromboembolizm olgularında da

görülebilir. Lezyonun gelişimi ve rezolüsyonu ayırıcı tanıya yardımcıdır. Pulmoner hemorajide bir iki gün içinde düzelleme saptanırken, akciğer infarktüsü ve malignitelerde ilerleme görülür (16).

Bronkopnömoni: Bronkopnömoni sıklıkla akut bronşit ve bronşiyolit ile başlar. İnfeksiyon enfekte bronşiyollerden alveole yayılır. Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler, funguslar, virüsler ve *Mycobacterium tuberculosis*'e bağlı akciğer infeksiyonları bronkopnömoni ile başlar. Benzer multifokal radyolojik görünüm pulmoner tromboembolizm, vaskülit, ilaç reaksiyonu ve malignitelerde de görülebilir. İnflamatuvar süreç, bronşta daralma ve mukus birikmesine neden olur. Sonuçta bronkopnömoni de sıklıkla segmenter veya lobar atelektazi ve kaviteasyon gelişir.

İnterstisyel Pnömoni: İnterstisyel pnömoni etkeni sıklıkla virüslardır. Patolojik olarak difüz ödem ve hücreli infiltrasyon gözlenir. Radyolojik olarak, retiküler dallanmada artış görülür. Miliyer veya küçük nodüller yayılım, tüberküloz ya da histoplazmoz, kriptokokoz gibi fungal bir infeksiyonu düşündürür. Bakteriyel infeksiyonlarda genellikle nodüller görünüm olamaz. Başlangıçtaki lobar, bronkopnömonik veya interstisyel görünümün aksine fulminan infeksiyonda hızla nonspesifik, bilateral, difüz parenkimal konsolidasyon gelişebilir. Benzer görünümün erişkinin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS), pulmoner ödem, kanama ve ilaç reaksiyonlarından ayırımı güçtür. Bu olgularda önceki akciğer grafileri ve klinik bulguların birlikte değerlendirilmesi yol gösterici olabilir.

Akciğer Tomografisi: Standard bilgisayarlı tomografi (BT) akciğer parenkimi hakkında yeterli bilgi verirken yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi interstisyel alanlar hakkında daha ayrıntılı bilgi verir ve pnömoninin saptanmasında daha erken sonuç verir. Lober ve lobüler pnömonide BT'de akciğer dansitesinde artış görülür. BT özellikle tekrarlayan ve tedaviye yanıt vermeyen pnömonili hastaların değerlendirilmesinde, ayrıca direkt grafide pnömoni komplikasyonlarının veya kitle ve tümör görünümünün belirlenmesi halinde yararlıdır (17).

Tedavi

Pnömoni düşünülen hastalarda erken ve uygun tedavi mortaliteyi azaltacaktır. Bu nedenle gerekli tanısal girişimler yapılmalı ve hastalığın başlangıç zamanı, infeksiyonun şiddeti ve hastanın özellikleri göz önüne alınarak (Şekil 1) ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Antibiyotik seçiminde antibiyotiklerin etki spektrumu yanında farmakokinetik özellikleri, yan etkileri ve maliyeti de göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca hastanede yapılan sürveyans sonuçlarına göre en sık saptanan mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları bilinmeli ve her hastanede bu veriler doğrultusunda tedavi algoritmalarında değişiklikler gerektiğinde yapılmalıdır. Pnömonili olgularda mikrobiyolojik veriler ile tanı konulmuşsa antibiyotik duyarlılığına göre antibiyotik seçilmelidir. Benzer şekilde ampirik antibiyotik tedavisi başlanan olgularda kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisinde modifikasyonlar yapılabilir. Öneriler yalnızca ampirik antibiyotik uygulanması için geçerli olup, etken izole edildikten sonra antibiyotik duyarlılığına göre spektrum daraltılmalıdır.

Antibiyotiklerin spesifik farmakokinetik özellikleri iyi

bilinmelidir. Aminoglikozidlerin akciğer dokularına penetrasyonu zayıftır; tersine kinolonlar bronşiyal sekresyonlarda serum düzeyine eşit veya daha yüksek konsantrasyonda bulunur. Bu nedenle aminoglikozidler Gram-negatif akciğer infeksiyonlarında tek başına kullanılmamalıdır (18). Aminoglikozidler ve kinolonlar konsantrasyona bağımlı antibiyotiklerdir; yüksek konsantrasyonlarda bakterisid etkileri daha fazladır; ayrıca postantibiyotik etki (PAE)'leri vardır. Vankomisin ve β-laktam antibiyotikler ise zamana bağımlı antibiyotiklerdir ve imipenem dışında Gram-negatif bakterilere karşı PAE göstermezler (19). Bu nedenle aminoglikozid grubu antibiyotikler günde tek doz uygulanabilirken, β-laktam antibiyotiklerin infüzyon şeklinde veya sık aralıklarla verilmesi önerilmektedir. Antibiyotik seçiminde hastanın renal ve karaciğer fonksiyonları göz önüne alınmalı, gerekirse doz değişikliği yapılmalıdır.

Spesifik Öneriler

Erken Başlangıçlı Pnömoni: Risk faktörleri olmayan, ağır infeksiyon bulguları olmayan hastalarda ve erken başlangıçlı pnömönide etkenler *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, metisiline duyarlı *S. aureus*, *Pseudomonas* dışı Gram-negatif basiller (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Proteus* spp., *Serratia* spp.)'dir. Bu hastalarda tek başına parenteral ikinci kuşak sefalosporin (sefuroksim sodyum) veya anti-*Pseudomonas* olmayan üçüncü kuşak sefalosporinler (seftriakson, sefotaksim, seftizoksım, sefodizim) veya β-laktam/β-laktamaz inhibitör kombinasyonları (ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanik asid, tikarsilin/klavulanik asid, piperasilin/tazobaktam) kullanılabilir (Şekil 1) (1).

Geç Başlangıçlı Pnömoni: Geç başlangıçlı pnömönide eğer ağır pnömöni bulguları yok ise anti-*Pseudomonas* olmayan üçüncü kuşak sefalosporinlerle aminoglikozidler veya kinolonlar kombine edilebilir. Ağır pnömönide ve çoğul risk faktörleri olan hastalarda antimikrobiyal tedavi *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.'yi de kapsayacak şekilde düzenlenmelidir (1). Bu olgularda kombine antibiyotik tedavisi önerilir. Anti-*Pseudomonas* etkili antibiyotikler; seftazidim, sefoperazon, sefepim, aztreonam, karbapenemler (imipenem, meropenem), anti-*Pseudomonas* β-laktam/β-laktamaz inhibitör kombinasyonları (piperasilin/tazobaktam, tikarsilin/klavulanik asid, sefoperazon/sulbaktam), aminoglikozidler ve siprofloksasindir. Tedavide aminoglikozidlerle, β-laktam antibiyotikler veya imipenem kombine edilebilir. Diğer bir kombinasyon ise β-laktam+kinolon kombinasyonudur (20). Antasidler ve sükralfat, kinolonların emilimini azaltır. Bu nedenle kullanılmaları zorunlu ise kinolon dozundan iki saat sonra uygulanmalıdır.

Enterobacter spp., *Citrobacter freundii* ve *S. marcescens* indüklenebilir kromozomal tip I β-laktamaz yapabilir. Bu bakterilerin etken olduğu infeksiyonlarda dördüncü kuşak dışındaki sefalosporinler, aztreonam ve geniş spektrumlu penisilinler kullanılmamalıdır. β-laktamaz inhibitörleri de bu tür bakterilere karşı etkisizdir. Bu mikroorganizmaların seleksiyonunun önlenmesi için ampirik tedavide β-laktam antibiyotik kullanımı halinde aminoglikozidlerle kombine edilmesi önerilir.

E. coli, *K. pneumoniae* genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (GSBL) yapabilir. GSBL yapan mikroorganizmalara karşı tüm sefalosporinler etkisizdir. GSBL sıklığı yüksek

olan birimlerde görülen pnömöninin ampirik tedavisinde karbapenemler, kinolonlar veya β-laktamaz inhibitörlü β-laktamlar önerilir (21).

Stafilokok pnömönisi sıklığının arttığı birimlerde ampirik tedaviye vankomisin, teikoplanin gibi glikopeptidler eklenebilir.

Penisilin allerjisi halinde siprofloksasin veya klindamisin+aztreonam kullanılabilir. *S. pneumoniae*'nin etken olduğu olgularda siprofloksasin önerilmez. Bu amaçla pnömokoklara aktivitesi iyi olan kinolonlardan biri kullanılabilir (22).

Spesifik risk faktörleri olan hastalarda sık rastlanan mikroorganizmalar yanında diğer etkenler de antimikrobiyal spektruma dahil edilmelidir. Ağız hijyeni bozuk olan hastalarda anaerop mikroorganizmaların aspirasyonu düşünülmeli ve tedavi rejimine klindamisin veya imidazoller eklenmelidir. β-laktam/β-laktamaz inhibitörü kombinasyonları da bu amaçla kullanılabilir. Koma, kafa travması, diabetes mellitus ve renal yetmezlik olgularında *S. aureus* etken olabilir ve tedavide vankomisin kullanılmalıdır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin antistafilokoksik etkisi zayıftır. *Legionella* düşünülen olgularda tedavi rejiminde eritromisin veya yeni makrolidler bulunmalıdır (23). *Legionella* infeksiyonu dokümanite edilmişse tedaviye rifampisin eklenmelidir.

Nadiren HKP'ye neden olan *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia*, sefalosporinlere dirençlidir. *S. maltophilia* kotrimoksazol ve tikarsilin/klavulanik aside duyarlıdır. *B. cepacia* ise kotrimoksazol, kinolonlar, aminoglikozidler ve karbapenemlere duyarlıdır.

Tüm başlangıç tedavileri kültür sonuçları elde edilince tekrar değerlendirilmeli, *Pseudomonas* spp. *Acinetobacter* spp. veya *Enterobacter* spp. izolasyonu halinde direnç gelişimini önlemek için kombine antibiyotik tedavisine devam edilmelidir.

Tüm antimikrobiyal tedavilere ek olarak, oksijen, trakeal aspirasyon, ventilasyon gibi destekleyici tedaviler de uygulanmalıdır.

Tedavi Süresi

Acinetobacter spp., *P. aeruginosa* pnömönilerinde ve risk faktörlerinin olduğu hallerde en az 14-21 gün süreyle tedavi verilmelidir. *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* pnömönilerinde ise 7-10 günlük tedavi yeterlidir (22). Tedaviye yanıt veren olgularda, başlangıçtaki parenteral tedaviye oral antibiyotiklerle devam edilebilir. Oral tedaviye geçiş için hastanın genel durumunun düzelmesi, ateşinin düşmesi, hastanın ağızdan ilaç alabilmesi ve gastrointestinal sistem absorpsiyon bozukluğunun olmaması gerekir (24). Aerojen yolla gelişen stafilokok pnömönilerinde 14-21 günlük tedavi yeterli olurken, hematojen yolla gelişen pnömönilerde endovasküler bir odak saptanırsa tedavi süresi 4-6 haftaya uzatılmalıdır.

Tedaviye Yanıt

Tedavi yanıtı klinik veya mikrobiyolojik olarak değerlendirilir. Klinik yanıt, düzelmeye, rezolüsyon, gecikmiş rezolüsyon, relaps, başarısızlık ve ölüm olarak sınıflandırılabilir (25). Değerlendirmede ateş, balgamın karakteri, lökositoz, radyoloji, organ yetmezliğinde görülen değişiklikler kullanılır. Bu parametrelerde ilk 48-72 saat içinde değişiklik sık

Tablo 5. Tedavi Başarısızlığının Nedenleri

- Yanlış tanı
 - İnfeksiyöz olmayan akciğer hastalıkları
 - Akciğer dışı infeksiyon
 - Lokalize infeksiyon, apse, yabancı cisim
- Mikroorganizmanın persistansı
 - Yanlış antibiyotik seçimi
 - Antimikrobiyal tedaviye direnç
 - Yetersiz doku antibiyotik düzeyi
- Sık rastlanmayan patojenler
- Süperinfeksiyon
- Organ yetmezliği
- İlaç ateşi
- İlaça bağlı kolit

İkla gözlenmediğinden, farklı bir mikrobiyolojik bulgu olmadıkça ve klinik durum kötüleşmedikçe bu süre içerisinde antibiyotik rejiminde değişiklik yapılmamalıdır.

Mikrobiyolojik değerlendirmede, bakteriyel eradikasyon, süperinfeksiyon, reküran infeksiyon, mikrobiyolojik persistans tanımlanabilir.

Radyolojik bulgular da kısa sürede düzelmeye gözlenmesi nedeniyle kısa dönemde klinik düzelmeyi izlemeye yeterli değildir. Bununla birlikte 14 gün içinde radyolojik düzelmeye olmaması tedavi başarısızlığını gösterir (14).

Tedaviye yanlızsızlıkta konak, bakteriyel faktörler ve antibiyotik özellikleri rol oynar (Tablo 5). Hastada başlangıçta atelettazi, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli, ARDS ve pulmoner hemoraji gibi klinik ve radyolojik olarak pnömoniye benzeyen durumlar olabilir (26).

Uzun süreli mekanik ventilasyon, solunum yetmezliği, ileri yaş, bilateral akciğer tutulumu, kronik akciğer hastalığı gibi mortaliteyi artıran faktörlerin varlığında tedaviye yanlızsızlık veya geç yanıt olabilir. Mikroorganizmanın ampirik kullanılan antibiyotiklere dirençli olması veya tedavi sırasında direnç gelişmesi, *P. aeruginosa* infeksiyonlarında monoterapi, polimikrobiyal infeksiyon ve genellikle ampirik tedavi spektrumu içine alınmayan sık rastlanmayan patojenlerin neden olduğu pnömoniler (*M. tuberculosis*, fungus, virüsler) antimikrobiyal tedavinin başarısızlığında rol oynar. Tedavi sırasında gelişen infeksiyöz ve noninfeksiyöz komplikasyonlar, apse, ampiyem, sepsis, endokardit, sinüzit, *Clostridium difficile* enterokoliti, kateter infeksiyonu ve ilaç ateşi tedavi başarısızlığının diğer nedenleridir (20).

Antimikrobiyal tedavinin başlangıcından sonra 72 saat içinde klinik durumun bozulmasının başlıca nedenleri, yanlış tanı, ampirik tedavinin yeterli spektrum sağlamaması veya şoktur. Bazı hastalarda 72 saat sonunda klinik durumda farklılık olmadan semptom ve bulgular devam edebilir. Tablo 5'te verilen durumların çoğu bu klinik yanlızsızlıktan sorumlu olabilir. 72 saat sonunda klinik iyileşmeyi takiben tekrar pnömoniye ait lokal ve sistemik bulguların ortaya çıkmasının en önemli nedeni süperinfeksiyondur. Aps ve ampiyem gibi lokalize infeksiyonlar, ekstrapulmoner süperinfeksiyon veya tedavi sırasında antibiyotiklere direnç gelişimi de söz konusu olabilir (26).

Başlangıçtaki antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ve

ya klinik tablonun bozulduğu durumlarda antimikrobiyal spektrumun genişletilmesi, dikkatli bir ayırıcı tanı ve respiratuar sekresyonların tekrar mikrobiyolojik incelenmesi, başlıca yapılması gereken işlemlerdir. Ayrıca kateter, kan, idrar kültürü alınarak başka odaklardaki olası infeksiyonlar da araştırılmalıdır. İnvazif yöntemlerle alınan kültürlerde dirençli patojenlerin saptanması halinde antibiyotik tedavisi değiştirilmelidir. Kültürde üreme olmaması halinde ise noninfeksiyöz patolojiler akla gelmelidir.

Korunma

Hastanede kazanılmış pnömonilerde başlıca korunma önlemleri Tablo 6'da özetlenmiştir. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve influenzavirus gibi etkenlerden ileri gelen toplumsal kaynaklı pnömonilerin önlenmesinde kullanılan yöntemler HKP için geçerlidir. Yaşlı kişiler ve *S. pneumoniae* için risk faktörleri olan hastalar, hastaneye yatışta pnömokok aşısı ile aşılanmalıdır. Benzer şekilde grip salgınlarnın olduğu dönemlerde 65 yaşın üzerindeki hastalar ile risk altındaki kişilere grip aşısı yapılmalıdır. Bu önlemler dolaylı olarak hastanede gelişen pnömonilerin sıklığını azaltacaktır.

İnfeksiyon kontrol önlemleri açısından hasta ve personel eğitilmeli, etkin bir infeksiyon kontrol programı uygulanmalıdır. Bulaştırıcılığı yüksek olan *M. tuberculosis*, varisella-zoster virusu ve RSV ile infekte hastalar izole edilmelidir. MRSA sıklığı %30'dan fazla olan hastanelerde stafilocok pnömonili hastalar izole edilmelidir (1). İnfekte olsun veya olmasın tüm vücut sıvıları ile ilgili girişimlerde koruyucu giysiler ve malzeme kullanılmalıdır.

Solunum yollarının aspirasyonunda eldiven ve steril kateter kullanımı gerekir. Nemlendiricilerde steril su kullanılmalıdır. Kapalı, dış ortamlarla temas olmayan aspirasyon sistemleri tercih edilmelidir. Hasta mukozaları ile temas eden tüm solunum aygıtları (bronkoskop, nebulizatör, spirometre) yüksek düzey dezenfeksiyona tabi tutulmalıdır (27). Hastaların sağlam mukoza ve derileri ile temas olasılığı olan kritik olmayan yüzeylerin (yatak, zemin vb.) düşük düzey dezenfeksiyonu yeterlidir. Bu amaçla izopropil alkol, sodyum hipoklorit, dört değerli amonyum bileşikler kullanılabilir.

Tablo 6. Hastanede Kazanılmış Pnömoniden Korunma

- Toplumda kazanılmış pnömoninin önlenmesi
- İnfeksiyon kontrol önlemleri
 - Hasta ve personel eğitimi
 - Hastaların izolasyonu
 - El yıkama, eldiven kullanımı
 - Solunum aygıtlarının temizliği ve sterilizasyonu
 - Nebülizatör ve nemlendiricilerde steril su kullanımı
- Sekresyonların aspirasyonu
 - Hastaların erken ambulasyonu
 - Hastaların pozisyonunun değiştirilmesi
 - Steril kateterler ile sık aspirasyon
 - Enteral beslenme
- İntübe hastalarda selektif gastrointestinal dekontaminasyon ?
- Antibiyotik kullanımının kısıtlanması

Hastalar arasında patojen bakterilerin geçişini önlemede en etkili yol, hastane personelinin her hastaya temastan önce ve sonra ellerini su ve sabunla yıkamasıdır. Kontaminasyonun fazla olduğu durumlarda klorheksidin gibi antiseptikler kullanılabilir. Uygun şekilde kullanıldığında eldivenler patojen bakteri, fungus ve virüslerin hastane personeline bulaşmasını ve aynı zamanda hastalara geçişini de önleyecektir. Bir hasta bakımı sırasında kullanılan eldivenler bir başka hastada kullanılmamalıdır (28).

Aspirasyon, kolonizasyon ve respiratuar sekresyonların birikmesini önlemek için hastalar düz yatırılmamalıdır. Hasta yataklarının baş kısımlarının yüksek tutulması (30° üzerinde), mide içeriğinin aspirasyon riskini azaltacaktır. Pulmoner ve diğer komplikasyonları önlemek için hasta pozisyonu değiştirilmelidir. Enteral beslenmede tüp, mide yerine jejunuma konulmalıdır (29). YBB'de yatan bilinci kapalı vakalarda küçük çaplı tüplerle enteral yolla devamlı ya da küçük miktarlarda bolus şeklinde gıda verilerek yeterli beslenmenin sağlanması ile malnütrisyonun önlenmesi gereklidir (1). Nazogastrik ve endotrakeal tüpler mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalıdır. Erozif gastrit profilaksisi yapılacak hastalarda H₂ reseptör blokerleri veya antasidler yerine gastrik asiditeyi değiştirmeyen sükralfat kullanılmalıdır. Gastrointestinal traktusun selektif dekontaminasyonu, mikrobiyal kolonizasyonu önlemede bir diğer yöntemdir. Bu amaçla absorbe olmayan antibiyotikler (polimiksin, neomisin veya tobramisin, amfoterisin B) kullanılabilir. Selektif dekontaminasyonun respiratuar infeksiyonları önlediği, fakat mortaliteyi değiştirmediği gösterilmiştir. Ayrıca maliyet artışına da neden olmaktadır (30). Bu nedenle rutin kullanımı tartışmalıdır.

Hastanelerde gelişen lejyoner hastalığı salgınlarında hastane su sistemleri *Legionella* açısından araştırılmalıdır.

HKP'nin en sık görüldüğü yer olan YBB'lerde etkili antibiyotik kontrol programları uygulanmalıdır. Antibiyotik direnç izlemi, hastane antibiyotik formülerinin kullanılması ve eğitim, kontrol programının temel elemanlarıdır. İndikasyon olmadıkça antibiyotik kullanılmamalı, başlanan ampirik antibiyotik tedavisi daha sonra elde edilen antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre daha dar spektrumlu tedavilere değiştirilmelidir. Antibiyotik tedavisi uygulanan hastalar çoğul dirençli Gram-negatif basıl, MRSA, fungus ve *C. difficile* süperinfeksiyonu açısından izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Biberoglu K, Kılınç O, Çakır N, et al. Hastane kökenli pnömoni: tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Bül* 1998; 3(Ek 1):15-25
2. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1711-25
3. Dixon RE. Economic cost of respiratory infections in the United States. *Am J Med* 1985; 78(Suppl 6B):45-51
4. Gross PA, Antwerpen CV. Nosocomial infections and hospital deaths. *Am J Med* 1983; 75:658-62
5. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, 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
6. George DL. Nosocomial pneumonia. In: Mayhall CG, ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Baltimore: Williams&Wilkins, 1996:175-95
7. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. *Chest* 1995; 108(2, Suppl):1S-16S
8. LeBas SJ, Grier LR, Campbell GDJ. Nosocomial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2:206-12
9. Nogare ARD. Nosocomial pneumonia in the medical and surgical patient. *Med Clin North Am* 1994; 78:1081-90
10. Weinstein RA. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care unit. *Am J Med* 1991; 91(Suppl 3B):179-84
11. Leblebicioğlu H. Nosokomiyal pnömoni. *Flora* 1997; 2:1-11
12. Al-Ujayli B, Nafziger DA, Saravolatz L. Pneumonia due to *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Chest Med* 1995; 16:111-20
13. Higuchi JG, Johanson WG. Colonization and bronchopulmonary infection. *Clin Chest Med* 1982; 3:133-42
14. Lipchik RJ, Kuzo RS. Nosocomial pneumonia. *Radiol Clin North Am* 1996; 34:47-58
15. Torres A, El-Ebiary M. Invasive diagnostic techniques for pneumonia: protected specimen brush, bronchoalveolar lavage, and lung biopsy methods. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12:701-22
16. Rubin SA, Winner-Muram HT, Ellis JV. Diagnostic imaging of pneumonia and its complications in the critically ill patient. *Clin Chest Med* 1995; 16:45-59
17. Wheeler JH, Fishman EK. Computed tomography in the management of chest infections: current status. *Clin Infect Dis* 1996; 23:232-40
18. LaForce FM. Systemic antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia: monotherapy versus combination therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8:61-8
19. Leblebicioğlu H. Antibiyotik kullanım ilkeleri. *İç Hastalıkları Bül* 1998; 1:28-35
20. Niederman MS. An approach to empiric therapy of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am* 1994; 78:1123-41
21. Leblebicioğlu H, Nas Y, Eroğlu C, Sünbül M, Günaydın M, Esen Ş. Detection of extended spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Chemother* 1999; 11:152-5
22. McEachern R, Campbell GDJ. Hospital-acquired pneumonia: epidemiology, and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12:761-79
23. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of nosocomial pneumonia. *Chest* 1995; 108(2, Suppl): 26S-34S
24. Günaydın M. Ardışık antibiyotik tedavisi. *Antimikrob Tedavi Bül* 1998; 2:133-7
25. Lowenkron SW, Niederman MS. Definition and evaluation of nosocomial pneumonia. *Semin Respir Infect* 1992; 7:271-81
26. Wunderink RG. Ventilator-associated pneumonia. Failure to respond to antibiotic therapy. *Clin Chest Med* 1995; 16:173-93
27. Favero MS. Strategies for disinfection and sterilization of endoscopes: the gap between basic principles and actual practice. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12:279-81
28. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1997; 46(RR-1):1-79
29. Simberkoff MS, Santos MR. Prevention of community-acquired and nosocomial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2:228-35
30. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. Meta analysis of randomized controlled trial of selective decontamination of digestive tract. *Br Med J* 1993; 307:525-32