

Yoğun Bakım Biriminde Ventilatörle İlişkili Pnömoni Etkeni Olabilecek Bakteriler ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Serdar Uzel, A. Atahan Çağatay, Halit Özsüt, Haluk Eraksoy, Murat Dilmener

Özet: Fakültemizin yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları incelendi. Elde edilen veriler, geçen iki yılınkilerle karşılaştırıldı. En sık ayrılan bakteriler, sırasıyla *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp.* ve *Klebsiella pneumoniae* idi. Tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* suşlarının, tüm bakteriler arasında %19'luk bir yer aldığı ve *S. aureus*'un görülme sıklığının gittikçe arttığı saptandı. Antibiyotik duyarlık testlerinin sonuçlarına göre, empirik tedavide kullanılacak tek antibiyotik imipenem olduğu; stafilokoksik pnömoniden kuşkulandığında ise, metisilin direnci yüksek olduğu için vankomisin kullanılması gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Ventilatörle ilişkili pnömoni, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, imipenem, vankomisin.

Summary: The distribution and antibiotic susceptibilities of bacteria that may cause ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit. The distribution and antibiotic susceptibilities of bacteria that may cause ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit of our faculty were analyzed. The findings were compared to those of the past two years. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp.*, and *Klebsiella pneumoniae* were the most common isolates respectively. It was found out that *P.aeruginosa* strains that are resistant to all the antibiotics were 19% of the bacterial isolates, and that the percentage of *S.aureus* strains was continuously increasing. According to the results of the antibiotic susceptibility tests, it was concluded that imipenem should be the only choice for the empirical therapy and that vancomycin should be used when staphylococcal pneumonia was considered since the methicillin resistance was high.

Key Words: Ventilator-associated pneumonia, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, imipenem, vancomycin.

Giriş

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), yoğun bakım birimlerinde (YBB) sık karşılaşılan ve fatalite hızı yüksek olan bir hastane enfeksiyonudur (1). Fakültemizin YBB'sinde de en sık görülen enfeksiyonun hastanede edinilmiş pnömoni (hemen hepsi VİP) olduğu saptanmıştır (2). Yurtdışında yapılmış iki çalışmada hastanede edinilmiş pnömonilerin atfedilebilir mortalitesinin %33 ve %27 olduğu bulunmuştur (3, 4). Fakültemizin YBB'sinde ise bu değer, umulandan daha düşük olarak %22 olduğu bildirilmiştir (5). Bu nedenlerle erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımakta olan VİP'in, mikrobiyolojik tanısındaki invazif olmayan (endotrakeal aspirat)-invazif (bronkoskopik) yöntem tartışması henüz bir sonuca ulaşmamıştır. Ancak empirik tedaviye ışık tutacak olan sürveyans çalışmalarında kullanılması gereken yöntem invazif olmayan yöntem olduğu açıktır.

Yöntemler

VİP etkeni olabilecek bakterileri değerlendirmek amacıyla İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (6-10 Mayıs 1996, Antalya)'nde bildirilmiştir.

1 Nisan-30 Kasım 1995 tarihleri arasında fakültemizin YBB'sine yatırılmış ve endotrakeal intübasyon uygulanmasının ya da trakeostomi tüpü konulmasının üzerinden 48 saat geçmiş olan 84 hastanın 165 endotrakeal aspirat kültüründen 194 bakteri suşu ayrıldı. Suşların antibiyotik duyarlık testleri NCCLS Document M2-A4'te tanımlandığı biçimde disk difüzyon yöntemiyle yapıldı (6). Orta derecede duyarlık gösteren suşlar dirençli kategorisinde değerlendirildi. Ayrıca yine disk difüzyon yöntemiyle indüklenbilir β-laktamaz yaptığı saptanan Gram-negatif çomaklar (GNÇ) duyarlık zon çaplarına bakılmaksızın imipenem dışındaki β-laktamlara dirençli kabul edildi. Elde edilen veriler, geçen iki yılın aynı dönemini kapsayan çalışmadakiler ile karşılaştırıldı (7,8).

Sonuçlar

Ayrılan suşların (n=194), 74 (%38)'ü *Pseudomonas aeruginosa*, 24 (%12)'er tanesi *Acinetobacter spp.* ve *Klebsiella pneumoniae*, 21 (% 11)'i diğer enterik Gram-negatif çomaklar (EGNÇ), 5 (%3)'i diğer nonfermentatif Gram-negatif çomaklar (NFGNÇ) olmak üzere 148 (%76)'i GNÇ'ler; 28 (% 15)'i metisiline dirençli *Staphylococcus*

Tablo 1. Kültürlerin Klinik Mikrobiyolojik Değerlendirmesi (n=194)

	Sayı	(%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	74	(38)
Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	28	(15)
<i>Acinetobacter</i> spp.	24	(12)
<i>K.pneumoniae</i>	24	(12)
Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	8	(4)
<i>Escherichia coli</i>	6	(3)
Koagülaz-negatif stafilocoklar	6	(3)
<i>Enterobacter</i> spp.	5	(3)
Diğer enterik Gram-negatif çomaklar	10	(5)
Diğer nonfermentatif Gram-negatif çomaklar	5	(3)
Streptokoklar	4	(2)

Tablo 4. *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Duyarlık Sonuçları

	Sayı	(%)
İmipenem	24	(100)
Sefoksitin	19	(79)
Sefoperazon-sulbaktam	17	(71)
Siprofloksasin	17	(71)
Netilmisin	7	(29)
Ampisilin-sulbaktam	6	(25)
Gentamisin	5	(21)
Seftriakson	5	(21)
Amikasin	4	(17)
Koamoksiklav	4	(17)
Sefuroksim	3	(13)
Kotrimoksazol	3	(13)
Sefazolin	1	(4)
Sefalotin	0	-
Ampisilin	0	-

Tablo 5. *Klebsiella pneumoniae* Dışındaki Enterik Gram-Negatif Çomakların Duyarlık Sonuçları

	Sayı	(%)
İmipenem	20	(95)
Netilmisin	16	(76)
Sefoperazon-sulbaktam	16	(76)
Siprofloksasin	14	(67)
Amikasin	13	(62)
Gentamisin	10	(48)
Sefoksitin	9	(43)
Seftriakson	9	(43)
Sefuroksim	7	(33)
Sefazolin	6	(29)
Ampisilin-sulbaktam	6	(29)
Koamoksiklav	6	(29)
Kotrimoksazol	5	(24)
Sefalotin	3	(14)
Ampisilin	1	(5)

Tablo 2. *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Duyarlık Sonuçları (n=37)*

	Sayı	(%)
Amikasin	26	(70)
İmipenem	23	(62)
Sefoperazon-sulbaktam	17	(46)
Siprofloksasin	17	(46)
Netilmisin	15	(41)
Gentamisin	12	(32)
Seftazidim	8	(22)
Piperasilin	4	(11)

*Tüm antibiyotiklere dirençli olanlar dışında

Tablo 3. *Acinetobacter* Türlerinin Duyarlık Sonuçları (n=24)

	Sayı	(%)
İmipenem	23	(96)
Netilmisin	20	(83)
Sefoperazon-sulbaktam	14	(58)
Amikasin	12	(50)
Ampisilin-sulbaktam	12	(50)
Siprofloksasin	11	(46)
Seftriakson	2	(8)
Gentamisin	1	(4)

aureus (MRSA), 8 (%4)'i metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA), 6 (%3)'ü koagülaz-negatif stafilocoklar (KNS) ve 4 (%2)'ü streptokoklar olmak üzere 46 (%24)'ü ise Gram-pozitif koklar (GPK) idi. *K.pneumoniae* dışındaki EGNÇ'lerin (n=21, %11), 6 (%3)'ü *Escherichia coli*, 5 (%3)'ü *Enterobacter* spp., 1'i *Serratia marcescens* idi; 9 suşun idantifikasyonu rutin yöntemlerle tam olarak yapılamadı. *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* dışındaki NFGNÇ'lerin (n=5), 3'ü *Stenotrophomonas maltophilia* idi; diğer ikisinin idantifikasyonu tam olarak yapılamadı. Streptokokların (n=4), 3'ü penisiline duyarlı (1 µg'lık oksasilin diski ile) *Streptococcus pneumoniae*, 1'i ise *Streptococcus pyogenes* idi (Tablo 1).

P.aeruginosa suşlarının (n=74), %50'sinin denenen tüm antibiyotiklere dirençli olduğu saptandı. Bu 37 suş değerlendirme dışında tutulduğunda en etkili antibiyotikler, *P.aeruginosa* (n=37) için amikasin (%70) ve imipenem (%62); *Acinetobacter* spp. (n=24) için imipenem (%96), netilmisin (%83), sefoperazon-sulbaktam (%58), amikasin ve ampisilin-sulbaktam (%50); *K. pneumoniae* (n=24) için imipenem (%100), sefoksitin (%79), sefoperazon-sulbaktam ve siprofloksasin (%71); *K. pneumoniae* dışındaki EGNÇ'ler (n=21) için imipenem (%95), sefoperazon-sulbaktam ve netilmisin (%76), siprofloksasin (%67), amikasin (%62) idi (Tablo 2,3,4 ve 5). Tüm antibiyotiklere dirençli olanlar dışındaki *P.aeruginosa* suşlarının (n=37), 5'i yalnızca seftazidime, 2'si yalnızca amikasine, 1'i yalnızca imipeneme duyarlıydı. *Acinetobacter* türlerinin (n=24), 1'i yalnızca imipeneme duyarlıydı. İmipeneme dirençli tek suş ise, ampisilin-sulbaktam, sefoperazon-sulbaktam,

Tablo 6. Stafilokoklarda Metisilin Duyarlılığı (n=42)

	Metisiline Duyarlı		Metisiline Dirençli		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	(19)	28	(67)	36	(86)
Koagülaz-negatif stafilokoklar	1	(2)	5	(12)	6	(14)
Toplam	9	(21)	33	(79)	42	(100)

Tablo 7. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarının Diğer Antibiyotiklere Duyarlılığı

	Sayı	(%)
Vankomisin	28	(100)
Netilmisin	26	(93)
Kotrimoksazol	23	(82)
Amikasin	7	(25)
Gentamisin	5	(18)
Klindamisin	4	(14)
Eritromisin	2	(7)
Siprofloksasin	2	(7)
Rifampisin	1	(4)

Tablo 8. Etkenlerin Yıllara Göre Dağılımı (%)

	1994 (n=150)	1995 (n=263)	1996 (n=194)
Gram-negatif çomaklar	83	81.5	76
Gram-pozitif koklar	17	18.5	24

Tablo 9. En Sık Karşılaşılan Etkenlerin Yıllara Göre Dağılımı (%)

	1994 (n=150)	1995 (n=263)*	1996 (n=194)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34	27	38
<i>Acinetobacter</i> spp.	29**	20	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	23	12
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	10 (5)	-	19 (15)
Diğer enterik Gram-negatif çomaklar	5	9.5	11

**S.aureus* ve koagülaz-negatif stafilokok ayırımı yapılmamış

***P.aeruginosa* dışındaki tüm nonfermentatif Gram-negatif çomaklar

Tablo 10. *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarına En Etkili Antibiyotiklerin Yıllara Göre Dağılımı (%)

	1994 (n=51)	1995 (n=70)	1996 (n=37)*
Siprofloksasin	78	64	46
İmipenem	76	81	62
Amikasin	75	89	70
Sefoperazon-sulbaktam	53	86	46
Netilmisin	45	84	41

*Tüm antibiyotiklere dirençli olanlar dışında

siprofloksasin, netilmisin ve amikasine duyarlı bulundu. *S. maltophilia* suşlarının (n=3), tümünün kotrimoksazole, 2'sinin

sefoperazon-sulbaktama, 1'inin siprofloksasine; tam olarak idantifiye edilemeyen diğer 2 NFGNÇ'nin 2'sinin imipeneme, 1'nin netilmisin ve amikasine duyarlı olduğu saptandı. EGNÇ'ler içinde 1'i *Enterobacter* sp., 1'i tam olarak idantifiye edilmeyen olmak üzere 2 suş yalnızca imipeneme duyarlıydı. İmipeneme dirençli tek

EGNÇ ise, bir *Enterobacter* sp. idi. Bu suşun duyarlı olduğu antibiyotikler, sefoperazon-sulbaktam ve netilmisindi.

S.aureus suşlarının (n=36), 28 (%78)'i; KNS'lerin (n=6), 5 (%83)'i metisiline dirençliydi. Stafilokok suşlarının tümünde (n=42), metisilin direncinin %79 (n=33) olduğu bulundu. MRSA'ya (n=28) vankomisinden (%100) sonra en etkili antibiyotiklerin netilmisin (% 93) ve kotrimoksazol (%82) olduğu saptandı (Tablo 6 ve 7). Bu 28 suşun 13'ünün fakültemizin diğer birimlerinde de hastane infeksiyonu etkeni olarak karşılaşılanlar gibi yalnızca vankomisin, netilmisin ve kotrimoksazole duyarlı olduğu saptandı. Bu antibiyotiklere ek olarak 4 suş klindamisine, 2 suş amikasine de duyarlıydı. Ayrıca 2 suşun yalnızca vankomisin ve netilmisine, 1 suşun ise yalnızca vankomisin ve kotrimoksazole duyarlı olduğu saptandı.

MSSA suşlarının (n=8) tümünün sefazolin/sefalotin, koamoksilav, imipenem, vankomisin, eritromisin, siprofloksasin, gentamisin ve amikasine duyarlı olduğu bulundu. Yedi suş ampisilin-sulbaktam, netilmisin ve kotrimoksazole, altı suş klindamisin ve rifampisine duyarlıydı. Suşların tümü penisilin G'ye dirençliydi. Metisiline dirençli KNS'lerin (n=5) tümü vankomisine, 4'ü netilmisin ve amikasine, 3'ü gentamisine, 1'i siprofloksasine duyarlıydı. Bir suşun yalnızca vankomisine duyarlı olması dikkat çekiciydi. Tek metisiline duyarlı KNS, penisilin G dışındaki diğer antibiyotiklere duyarlıydı.

İrdeleme

Hastanede edinilmiş pnömone etkeni olan bakterilerin başında *S.aureus*, *P.aeruginosa* *Enterobacter* spp., *K.pneumoniae* ve *Acinetobacter* spp. gelmektedir (9,10). Fakültemizin YBB'sinde de en sık karşılaşılan bakteriler, yurtdışından bildirilenlere benzer şekilde *P.aeruginosa* (% 38), *S.aureus* (% 19), *K.pneumoniae* ve *Acinetobacter* türleridir (% 12'şer).

Üç yıl içinde bakterilerin dağılımı incelendiğinde 1994'ten 1996'ya GNC'lerden GPK'lere doğru %7'lik bir kayma olduğu görülmüş, ancak VİP etkeni olabilecek bakterilerin büyük çoğunluğunu üçüncü yılda da GNC'ler (%76) oluşturmuştur (Tablo 8). Yüzdeleri değişmekle birlikte üç yıl içinde de en sık yukarıda belirtilen

Tablo 11. *Acinetobacter* Türlerine En Etkili Antibiyotiklerin Yıllara Göre Dağılımı

	1994 (n=44)*	1995 (n=53)	1996 (n=24)
İmipenem	86	85	96
Netilmisin	64	100	83
Sefoperazon-sulbaktam	52	64	58
Amikasin	52	60	50
Siprofloksasin	48	53	46
Ampisilin-sulbaktam	25	51	50

P.aeruginosa* dışındaki tüm nonfermentatif Gram-negatif çomaklarTablo 12. *Klebsiella pneumoniae* Suşlarına En Etkili Antibiyotiklerin Yıllara Göre Dağılımı (%)**

	1994 (n=22)	1995 (n=59)	1996 (n=24)
İmipenem	100	98	100
Siprofloksasin	50	88	71
Sefoperazon-sulbaktam	50	61	71

*Tedavide kullanılması düşünülmeyen sefoksitin dışında

Tablo 13. *Klebsiella pneumoniae* Dışındaki Enterik Gram-Negatif Çomaklara En Etkili Antibiyotiklerin Yıllara Göre Dağılımı (%)

	1994 (n=8)	1995 (n=27)	1996 (n=21)
İmipenem	88	96	95
Siprofloksasin	88	89	67
Netilmisin	63	70	76
Amikasin	75	67	62
Sefoperazon-sulbaktam	63	56	76

Tablo 14. Tüm Gram-Negatif Çomaklara En Etkili Antibiyotiklerin Yıllara Göre Dağılımı

	1994 (n=125)	1995 (n=215)	1996 (n=111)*
İmipenem	85	89	83
Siprofloksasin	63	71	54
Amikasin	58	60	50
Sefoperazon-sulbaktam	53	70	59
Netilmisin	49	60	53

*Tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* suşları dışında**Tablo 15. Stafilokoklarda Metisilin Direncinin Yıllara Göre Dağılımı**

	1994		1995*		1996	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	(53)	-	-	36	(78)
Koagülaz-negatif stafilokoklar	4	(75)	-	-	6	(83)
Toplam	19	(58)	44	(73)	42	(79)

**S.aureus* ve koagülaz-negatif stafilokok ayırımı yapılmamış

bakterilerle karşılaşmış ve *P.aeruginosa* daima ilk sırada yer almıştır. *S.aureus*'un görülme sıklığı %9, *K.pneumoniae* dışındaki EGNÇ'lerinki %6 artarken, en belirgin azalma *Acinetobacter* spp. ve *K.pneumoniae*'de gözlenmiştir (Tablo 9).

En sık karşılaşılan bakteri olan *P.aeruginosa*, gittikçe artan direnç hızıyla büyük bir sorun oluşturmaktadır. Tüm antibiyotiklere dirençli suşlar (n=37), tüm bakteriler arasında %19'luk bir yere sahiptir. Böyle bir suş ile ortaya çıkan bir VİP'in tedavisinin nasıl olması gerektiği henüz bilinmemektedir. Üç yılın verilerine dayanarak, tüm antibiyotiklere dirençli olmayan ve %19'luk yere sahip diğer suşlarla (n=37) ortaya çıkacak VİP'lerin empirik tedavisinde imipenem+amikasin kombinasyonu dışında bir seçim yapılamayacağını söylemek mümkündür (Tablo 10). Sık görülen diğer GNÇ'lerden *Acinetobacter* spp., *K.pneumoniae* ve diğer EGNÇ'lerin antibiyotik duyarlıklarında üç yıl içinde büyük bir değişiklik olmamış ve empirik tedavide sorun yaratacak düzeyde bir direnç hızıyla karşılaşmamıştır (Tablo 11, 12 ve 13).

Elde edilen antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre, fakültemizin YBB'sinde ortaya çıkan VİP'lerin empirik tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin başında imipenem gelmektedir. *P.aeruginosa* suşlarında hızla artan dirence karşın, VİP etkeni olabilecek bakterilerin üç yılda da büyük çoğunluğunu oluşturan GNÇ'lere (%76-83) en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu ve antibiyotik duyarlılık tablosunda kendisini izleyen ilk antibiyotikler arasında %18-24'lük bir fark olduğu saptanmıştır (Tablo 14). Metisiline dirençli stafilokokların, karşılaşılan bakteriler arasındaki sıklığı gittikçe artmaktadır ve %17'ye ulaşmıştır. MRSA, % 15 ile en sık karşılaşılan ikinci bakteri olmuştur. Ayrıca tüm stafilokoklardaki metisilin direnci de üç yıl içinde hızla artmış ve %79'a ulaşmıştır (Tablo 15). Bu artış, önceki iki yılda varılan "stafilokoksik pnömoniden kuşku altında metisilin duyarlılığı belli oluncaya değin empirik tedavide vankomisin kullanılmasının gerekliliği" kanısını pekiştirmiştir.

Kaynaklar

1. Tiruvilumala P, Johanson WG Jr. Infections associated with endotracheal intubation and tracheostomy. In: Bisno AL, Waldvogel FA, eds. *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*. 2nd ed. Washington: American Society for Microbiology, 1994: 135-54

2. Akça O. *Nozokomiyal Pnömoniler: Klinik Yaklaşım ve Prognoz*. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi, 1996
3. Leu HS, Kaiser DL, Mori M, Woolson RE, Wenzel RP. Hospital-acquired pneumonia: attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1258-67
4. Fagon JY, Chastre J, Hance AI, 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
5. Çakar N, Akça O, Özkan T, Koltka K, Pembeci K, Akpir K. Attributable mortality of nosocomial pneumonia in ICU [Abstract]. *Acta Anaesthesiol Scand [Suppl]* 1996; 109: 241
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. 4th ed. Approved standard. NCCLS Document M2-A4. Villanova, Pa.: NCCLS, 1990
7. Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S. Yoğun bakım biriminde trakeal aspiratlardan izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klimik Derg* 1994; 7: 66-8
8. Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S. Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klimik Derg* 1996; 9: 6-9
9. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 428-42
10. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European prevalence of infection in intensive care study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 281-5