

Toplumda Edinilmiş Alt Solunum Yolu İnfeksiyonlarında Empirik Antibiyoterapi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Yaşar Küçükardalı¹, Kenan Keskin², Mesut Başak³

Özet: Bu çalışmada toplumda edinilmiş alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulan 62 hastada empirik antibiyotik tedavisi sonuçları retrospektif olarak karşılaştırıldı. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve radyolojik iyileşme oranları, hastanede, yatma süreleri karşılaştırıldı. 20 hastada ampisilin + sulbaktam (SAM) 1-2 gr/gün İV, 26 hastada seftriakson (S) 1-2 gr/gün İV, 16 hastada prokain penisilin G (P) 1 600 000 Ü/gün İM kullanıldı. SAM grubunda iyileşme oranı (İ) 14/20 (% 70), düzelme oranı (D) 4/20 (% 20) başarısızlık oranı (B) 2/20 (% 10) iyileşme + düzelme oranı (İ+D) 18/20 (% 90), S grubunda İ 20/26 (% 77), D 4/26 (% 15), B 2/26 (% 8), İ+D 24/26 (% 92), P grubunda İ 11/16 (%69), D 3/16 (% 19), B 2/16 (% 13), İ+D 14/16 (% 88) olarak bulundu. Ortalama hastanede kalma süresi sırasıyla 6.0 gün, 5.5 gün ve 6.5 gün olarak bulundu. Sonuç olarak S grubunda SAM ve P grubuna göre klinik başarı daha yüksek, hastanede kalma süresi daha az olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Anahtar Sözcükler: Toplumda edinilmiş alt solunum yolu enfeksiyonu, empirik antibiyotik tedavisi.

Summary: Results of the empiric antibiotic treatment in community acquired lower respiratory tract infections. Our aim was to compare retrospectively the results of the empiric antibiotic treatment in 62 patients who have community-acquired lower respiratory tract infection. We were compared demographic parameters, clinic and radiologic healing rates and duration of hospitalization. Ampicillin + sulbactam (SAM) 1-2 g daily IV were administered in 20 patients, ceftriaxone (C) 1-2 g daily IV were administered in 26 patients and procaine penicillin G (P) 1 600 000 U daily IM were administered in 16 patients. Complete healing rate (CHR) 14/20 (70%), partial healing rate (PHR) 4/20 (20%), unresponsiveness rate (URR) 2/20 (10%), CHR + PHR 18/20 (90%) were in SAM group. CHR 20/26 (77%), PHR 4/26 (15%), URR 2/26 (8%) and CHR + PHR 24/26 (92%) were in C group and CHR 11/16 (69%), PHR 3/16 (19%), URR 2/16 (13%) and CHR + PHR 14/16 (88%) in P group, respectively. Duration of hospitalization were 6.0 days in SAM group, 5.5 days in C group and 6.5 days in P group, respectively. In conclusion, patients in C group had higher clinical response rate and shorter duration of hospitalization than those of patients in SAM and P groups, however these differences were not meaningful statistically ($p > 0.05$).

Key Words: Community-acquired lower tract respiratory infection, empiric antibiotic treatment.

Giriş

Tanı ve tedavide sağlanan gelişmelere rağmen alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYİ) halen önemini sürdürmekte olan halk sağlığı sorunlarından biridir. Penisilin klinik kullanıma girmesiyle pnömoni tedavisinde yeni bir çığır açılmış, hatta birçok doktor komplike olmayan pnömoni olgularında etyolojik ajanı belirlemeye gerek olmadığını düşünmeye başlamıştır (1). Ancak penisiline dirençli mikroorganizmaların da pnömonide etken olduğunun anlaşılması ve multipl dirençli pnömokoklarla oluşan epidemilerin de saptanmış olması tedavide bazı güçlük- lere neden olmuştur (2).

1960'lı ve 1970'li yıllarda Avustralya ve Güney Afrika'da ilk kez penisiline dirençli pnömokok enfeksiyonu belgelendikten sonra pnömokoklar arasında penisilin direnci giderek artmıştır (3). Breiman ve arkadaşları (4), ABD'de 1991-1992 yıllarında 12 eyalette yaptıkları bir çalışmada 13 hastanede izole ettikleri pnömokokların % 6.6'sının penisiline dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Caputo ve arkadaşları (5), 1993 yılında yapılan çalışmada ABD'de izole edilen pnömokok suşlarının % 4-5'inin penisiline orta derecede veya yüksek düzeyde dirençli bulunduğunu bildirmiştir.

Direnç oranları ülkeden ülkeye, kıtadan kıtaya değişmekle

birlikte penisiline dirençli pnömokoklar bütün dünyada yaygın olarak bulunmakta ve giderek daha da yayılmaktadır. En yüksek oranlar Kuzey Afrika ülkelerinden bildirilmiştir. Bir çalışmada portörlerden izole edilen suşların % 62.2'sinin penisiline dirençli olduğu bildirilmiştir (6).

Ülkemizde de son yıllarda pnömokoklarda penisilin direnci ile ilgili araştırmalar yapılmıştır (7). Kocabeyoğlu ve arkadaşları (8), çeşitli klinik örneklerden izole edilen 100 pnömokok suşu arasında penisiline dirençlilik oranı % 6 olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada Sümerkan ve arkadaşları (9), pnömokok enfeksiyonu olan hastalardan izole ettikleri 49 pnömokok suşunda penisilin direncini araştırmışlar ve bu suşların % 22'sinin penisiline orta derecede dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgular ülkemizde de pnömokok direncinin varlığını ve önemli boyutlarda olduğunu düşündürmektedir. Bu direncin giderek artması ise kaçınılmazdır.

Hastane dışında ASYİ'ye en sık neden olan bakteri *Streptococcus pneumoniae*'dir. Etiyolojik ajanın saptandığı olguların yarısından bu bakterinin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Tüm olguların % 5-15 kadarında *Haemophilus influenzae*, son yıllarda % 5 kadar olguda da *Moraxella catarrhalis* etken olarak rapor edilmektedir (10). Hastane dışında gelişen pnömonilerde mikroorganizmalar üst solunum yollarını kolonize etmiş bakterilerin orafaringeal sekresyonlar içerisinde aspire edilmesiyle ve 1-3 µm büyüklüğündeki partiküllerin inhalasyon yoluyla alınmasıyla akciğere ulaşır (10). Normalde solunum yollarında bulunan koruyucu mekanizmalar, mikroorganizmalara karşı vücudun etkili olarak savunmasını sağlar. Pnömonide kolaylaştırıcı birçok

- (1) Asker Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, Amasya
- (2) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa-İstanbul
- (3) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, Haydarpaşa-İstanbul

faktör vardır. Yaşlılık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), aspirasyona yol açan nedenler, sigara, viral infeksiyonlar, immünolojik bozukluklar, kronik alkolizm bunlardan bazılarıdır. En yaygın olan kolaylaştırıcı faktör sigaradır. Sigara içimi mukosilyer harabiyete ve KOAH'a neden olup, alveolar makrofaj fonksiyonları ve çeşitli immünolojik fonksiyonlarda bozukluklara neden olarak bakteriyel pnömoneye zemin hazırlamaktadır (11).

Bakteriyel pnömonilerin tedavisinde etkene yönelik en ucuz, en güvenilir, etki süresi uzun antibiyotiklerin etkili dozda ve yeterli sürede verilmesi çok önemlidir. Bunun için ASYİ'ye ilişkin epidemiyolojik, mikrobiyolojik ve klinik özelliklerin iyi bilinmesi gerekir (12). Yapılan bazı çalışmalarda pnömokoksik pnömone tedavisinde seçkin ilacın prokain penisilin olduğu, alternatif olarak da sefazolin ve eritromisin kullanılması gerektiği gösterilmiştir (2,13). Stafilkokoksik pnömoneide penisilinaza dayanıklı sentetik penisilin (örneğin metisilin) veya ampisilin/amoksisilin + beta-laktamaz inhibitörü; *H. influenzae* pnömonisinde trimetoprim + sülfametoksazol veya ampisilin + sulbaktam ilk seçilecek ilaçlardır.

Bu çalışmada hastanede yatarak tedavi görmüş ASYİ olan hastalarda tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve ASYİ'de empirik antibiyotik seçiminde penisilin ve alternatif antibiyotiklerin yerinin gözden geçirilmesi amaçlandı.

Yöntemler

Kasım 1994-Şubat 1996 tarihleri arasında Amasya Er Eğitim Tugayı'nın 30 Yataklı Özel Reviri'nde yatarak tedavi görmüş ASYİ olan hastaların dosyaları incelenmek suretiyle tedavi sonuçlarının değerlendirildiği retrospektif bir çalışma yapıldı. Yatarak tedavi gören 240 hastadan 81'i ASYİ tanısı ile yatırılmış olup bunlardan 62'si bu çalışmaya alınmıştır.

Çalışmanın amacı hastane dışında edinilmiş ASYİ'de empirik antibiyoterapi sonuçlarını değerlendirmektir. En sık olarak kullanılmış olan penisilin (P), ampisilin + sulbaktam (SAM) ve seftriakson (S) grupları değerlendirilmeye alındı. Diğer antibiyotiklerin kullanıldığı grup (19 hasta) değerlendirilmeye alınmadı. Grupların demografik özellikleri, sigara kullanım oranları, tanı dağılımları (pnömone, bronşit) hastalık başlangıcındaki semptomatoloji (ateş, öksürük, balgam çıkarma, yan ağrısı) oranları, lökositoz ve sedimantasyon yüksekliği oranları, iyileşme, düzelme ve başarısızlık oranları karşılaştırıldı.

Değerlendirme Kriterleri: İyileşme, klinik iyileşme var + radyolojik iyileşme var; düzelme, klinik iyileşme var + radyolojik iyileşme yok; başarısızlık, klinik iyileşme yok + radyolojik iyileşme yok; başarı, iyileşme + düzelme; lökositoz, lökosit sayısı > 9 000/mm³ olması; sedimantasyon yüksekliği, 20 mm/saat üzerinde olması olarak kabul edildi.

Radyolojik İnceleme: Akciğer grafisi hastaneye yatışta ve birinci haftanın sonunda çekildi. Birinci hafta sonunda klinik iyileşme olup radyolojik iyileşme olmayanlarda üç hafta sonra tekrar radyolojik inceleme yapıldı.

Antibiyotik Dozu, Süresi ve Veriliş Yolu: Ampisilin + sulbaktam, 1-2 gr/gün, İV, bölünmüş iki doz halinde, 5-7 gün; seftriakson, 1-2 gr/gün, İV, tek doz, 5-7 gün; prokain penisilin G, 800 000 Ü, İM, günde iki kez, 5-7 gün olarak uygulandı.

Sonuçlar

Hastaların demografik özellikleri sigara kullanım oranları ve tanı dağılım oranları Tablo 1'de gösterilmiştir. S grubunda pnömone oranı % 85 olup diğer gruplardan daha fazla pnömone hastası içermektedir. SAM grubunda ise sigara içme oranı daha yüksek bulundu.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Tanı Dağılımları

| | Ampisilin+Sulbaktam (n=20) | Seftriakson (n=26) | Prokain Penisilin (n=16) |
|------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Ortalama yaş | 22.5 | 22.7 | 21.9 |
| Kadın/Erkek | 2/18 | 3/23 | 1/15 |
| Sigara kullanımı | 16/20 (% 80) | 16/26 (% 62) | 10/16 (% 62) |
| Pnömone | 11/20 (% 55) | 22/26 (% 85) | 8/16 (% 50) |
| Bronşit | 9/20 (% 45) | 4/26 (% 15) | 8/16 (% 50) |

Hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında grupların lökositozu olan hasta oranlarında anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Tablo 2. Hastaların Laboratuvar Özellikleri

| | Ampisilin+Sulbaktam | Seftriakson | Prokain Penisilin |
|---------------------------------|---------------------|--------------|-------------------|
| Lökositoz | | | |
| Tedavi öncesi | 9/15 (% 60) | 15/24 (% 62) | 8/14 (% 57) |
| Tedavi sonrası | 1/15 (% 7) | 2/25 (% 8) | 1/14 (% 7) |
| Sedimantasyon yüksekliği | | | |
| Tedavi öncesi | 10/13 (% 77) | 15/21 (% 71) | 8/12 (% 67) |
| Tedavi sonrası | 1/13 (% 8) | 1/21 (% 5) | 1/12 (% 8) |

Hastaların tedavi başlangıcındaki semptomatoloji oranları Tablo 3'te gösterilmiştir. Ateş, öksürük, balgam çıkarma ve yan ağrısı gibi klinik parametreler bakımından tedavi öncesinde gruplar arasında fark gözlenmemiştir.

Tablo 3. Tedavi Başlangıcında Hastaların Semptomatoloji Oranları

| | Ampisilin+Sulbaktam | Seftriakson | Prokain Penisilin |
|----------------|---------------------|---------------|-------------------|
| Ateş (> 38 °C) | 14/20 (% 70) | 17/26 (% 66) | 9/16 (% 57) |
| Öksürük | 20/20 (% 100) | 26/26 (% 100) | 16/16 (% 100) |
| Balgam çıkarma | 6/18 (% 33) | 7/23 (% 30) | 7/16 (% 44) |
| Yan ağrısı | 6/20 (% 30) | 7/26 (% 26.9) | 5/16 (% 32) |

Tablo 4. Hastaların Tedavi Sonuçları

| | Ampisilin+Sulbaktam | Seftriakson | Prokain Penisilin |
|------------------|---------------------|--------------|-------------------|
| İyileşme | 14/20 (% 70) | 20/26 (% 77) | 11/16 (% 69) |
| Düzelme | 4/20 (% 20) | 4/26 (% 15) | 3/16 (% 19) |
| İyileşme+Düzelme | 18/20 (% 90) | 24/26 (% 93) | 14/16 (% 88) |
| Başarısızlık | 2/20 (% 10) | 2/26 (% 8) | 2/16 (% 13) |

İrdeleme

Toplumda edinilmiş pnömoninin başlıca iki tipi vardır. Bunlardan ilki hücre dışı mikroorganizmaların neden olduğu bakteriyel pnömone, diğeri de hücre içi mikroorganizmaların neden olduğu atipik pnömone. Hücre dışı mikroorganizmaların neden olduğu pnömone daha tehlikelidir. İmmünitesi normal olan kişilerde atipik pnömone genellikle kendiliğinden sınırlanır. Empirik antibiyoterapiye genel olarak hücre dışı mikroorganizmalar hedeflenir.

Hasta grubumuzu yatırarak tedavi ettiğimiz sağlık kurumumuzda bakteriyolojik tanı koyma olanağı yoktu. Hastalarımızın

büyük çoğunluğunu temel eğitim görmekte olan askerler oluştuyordu. Eğitim programlarından kaynaklanan zorunluluk ile kısa sürede tedavilerinin yapıp eğitime dönmeleri gerekiyordu.

Etki mekanizmaları, spektrumları çok iyi bilinen, güvenilir antibiyotikler olan penisilinler ve sefalosporinler kromozomal veya plazmid kaynaklı enzimlerle parçalanarak inaktive olurlar. Klinikte beta-laktamaz oluşturan mikroorganizma sayısının giderek artması beta-laktam halkası içeren antibiyotiklerin kullanımını kısıtladığı yine bilinen bir gerçektir.

S.pneumoniae ASYİ'den en sık sorumlu olan mikroorganizmadır. Bu mikroorganizmaya karşı hızla etkili olan bir antibiyotik seçilmesi, bakteriyel evrimde göreceli olarak yakın zamanda ortaya çıkan bir sorun olan beta-laktamlara düşük derecede duyarlı pnömokoklar ile karşılaşılmasına bağlıdır. Beta-laktam antibiyotikler arasında amoksisilin ve seftriakson dirençli mikroorganizmalara karşı etkili olmaya devam eden iki örneği oluşturmaktadır. *S.pneumoniae*'nin tetrasiklinler, makrolidler ve kotrimaksazole dirençli olduğu uzun yıllardır bilinmekteyse de, penisiline duyarlı olduğu yakın geçmişe kadar peşinen kabul edilmekteydi. Ancak daha sonraları penisiline dirençli suşlar izole edilmiştir (3).

Sulbaktam son yıllarda geliştirilen, molekül yapısı penisiline çok benzeyen bir beta-laktamaz inhibitördür. Çok merkezli bir çalışmada ASYİ olan hastalarda SAM (1 gr/gün IV) kullanılmış ve hastaların % 96'sında klinik iyileşme sağlanmıştır (14). Bizim çalışmamızda klinik başarı oranı % 90 olarak bulunmuştur. Bunda vaka grubunun yaş ortalamasının ve sigara kullanım oranının fazla olmasının rolü olabilir. Yine çok merkezli bir çalışmada SAM ile klinik başarı % 93.3 olarak bulunmuş, yan etki olarak en sık ekzantem ile karşılaşıldığı (% 5.2) ve yan etki nedeniyle tedavinin kesildiği olgu oranı % 1.6 olarak rapor edilmiştir (15). Çalışmamızda SAM grubunda yan etki nedeniyle tedavinin kesildiği hasta olmamıştır.

Yapılan klinik çalışmalarda hastane dışında ve hastanede gelişen pnömoni olgularında seftriaksonun patojenlerin çoğuna karşı etkili olduğu ve % 98 civarında başarı sağladığı rapor edilmiştir (16,17). Seftriaksonun tek doz uygulama kolaylığı günde 3-6 kez uygulanan antimikrobiyal ilaçlara kıyasla antimikrobiyal ilaç maliyetini % 17-52 oranında düşürdüğü ve parenteral tedavi uygulamasına bağlı hasta bakım süresinde günlük 40 dakikalık tasarruf sağladığı rapor edilmektedir (18,19).

Tedavi sonuçlarına bakıldığında penisiline yanıtızlığın beklendiği kadar yüksek olmadığı ve diğer gruplara oranla küçümsenmeyecek klinik başarı sağlandığı görülmektedir. İn vitro araştırmalardan elde edilen sonuçlarla in vivo bulgular her zaman paralellik göstermeyebilir. Ayrıca antibiyotik direnci, ülkerler, bölgeler, şehirler, hatta aynı şehirdeki hastaneler arasında

bile farklı oranlar gösterebilmektedir. Sonuç olarak, en azından kendi bölgemizde hastane dışında edinilmiş ASYİ'de empirik tedavide penisilin ilk akla gelmesi gereken ilaçlardır. Ancak zaman içerisinde penisilin direncinin izlenmesi ve empirik tedavide bu durumun göz önünde bulundurulması uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Akova M, Ünal S, Akalın HE. Bakterial pnömoniler. In: Kanra G, Akalın HE, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1993:92-109
2. Jacobs MR, Koornhof HS, Robins-Browne RM. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1978; 299:735-40
3. Jacobs MR. Treatment and diagnosis of infections caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 119-27
4. Breiman RF, Butler Jay C, Tenover FC, Eliot JA. ABD'de ilaca dirençli pnömokok enfeksiyonlarının ortaya çıkışı. *JAMA (Türkiye)* 1995; 8: 385-90
5. Caputo GM, Appelbaum PC, Liu HH. Infections due to penicillin-resistant pneumococci. *Arch Intern Med* 1993; 153:1301-10
6. Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM. Emergency of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1978; 299:735-40
7. Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K. İstanbul'da çocuk hastalardan izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci aranması. *Ankem Derg* 1995; 9: 20-5
8. Kocabeyoğlu Ö, Özperçin I, Koşan E, Keskin K, Birinci I, Fidan A. *Streptococcus* suşlarında değişik antibiyotiklere dirençlilik oranı. *Ankem Derg* 1995; 9: 113
9. Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M. Pnömonik enfeksiyonları ve penisilin direnci. *Klinik Derg* 1994; 7: 29-31
10. Akova M. Hastane dışında gelişen bakterial pnömoniler. *Antibiyotik Bil* 1993; 3(4): 55-60
11. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987; 42:241-9
12. Parrino TA, Stollerman GH. The management of pneumonia. *Adv Intern Med* 1985; 30: 113-51
13. Austrian R. Pneumococcal pneumonia: diagnostic, epidemiologic, therapeutic and prophylactic considerations. *Chest* 1986; 90:738-43
14. Neren MF. Clinical results of sulbactam-ampicillin therapy in a multicentric study. *Drugs* 1988; 35 (Suppl): 57-68
15. Lode H. Clinical results of sulbactam/ampicillin therapy. *Med Klin* 1989; 84(3): 236-41
16. Cleeland R, Squires E. Antimicrobial activity of ceftriaxone: a review. *Am J Med* 1984; 77 (Suppl C): 3-11
17. Brown R. Pneumonia and lower respiratory tract infections. *Hosp Pract* 1994; 26 (Suppl 5): 39
18. Gladen HE. Evaluation the cost effectiveness of treatment with third generation. cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15: 95-105
19. Guglielmo BJ, Brooks GF. Antimicrobial therapy. Cost-benefit considerations. *Drugs* 1989; 38:473-80