

# YOĞUN BAKIM ENFEKSİYONLARI

Dr. Kürşat UZUN

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Konya

**Y**oğun bakımdaki hastalar enfeksiyon açısından yüksek riske sahiptirler. Yoğun bakım enfeksiyonları yüksek mortalite, morbidite ve maliyete sahiptir. Yoğun bakımda enfeksiyon görülme oranı %40 oranında olup 5 günden fazla yatan hastalarda bu oran %50-60'a yükselmektedir. Hastane kökenli (HKP) ve ventilatör ile ilişkili pnömoniler (VİP) antibiyotik tedavisindeki gelişmelere, çok iyi destek bakım tedavilerine ve koruyucu önlemlerin yaygın olarak kullanılmasına rağmen halen mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindedir. HKP'nin tanı, tedavi ve izleminde göğüs hastalıkları, yoğun bakım uzmanları, enfeksiyon hastalıkları ve radyoloji uzmanları ile mikrobiyologlar, hastane epidemiyologları çok yakın işbirliği içinde olmalıdır. HKP en sık görülen hastane enfeksiyonudur ve aynı zamanda %20-70 arasında (ortalama %30) değişen mortalite ile enfeksiyon nedeni ölümlerin başında gelmektedir. HKP, tüm hastane nedeni enfeksiyonların %15'inden sorumludur ve hastaneye yatan hastaların %0.5-2'sini etkilemektedir, bu oran yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) %23'lere kadar çıkmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon uygulaması, invaziv girişimlerin çok olması nedeniyle hastane kökenli enfeksiyonlar hastanedeki diğer bölümlerinden 6-20 kez daha fazla görülmektedir.

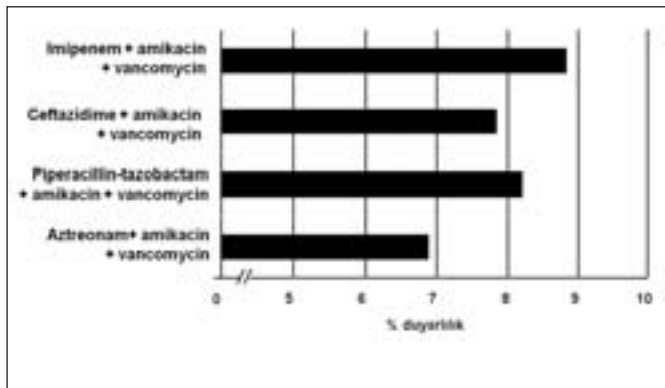
YBÜ'lerine gelen hastalar çoğunlukla başka servislerde uzun süre yatan ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalar olduklarından çoğunlukla birden fazla antibiyotige dirençli bakteriler ile kolonize durumundadırlar. Tüm dünyada yaygın olarak hem gram (+) kok hem de gram (-) basiller arasında bakteriyel direnç endişe verici bir durumda hızla artmaktadır. YBÜ'lerinde yatan hastalarda birden fazla ek hastalık, beslenme yetersizliği, invaziv girişimler ve fazla miktarlarda antibiyotiklerin kullanılması bu bölgelerin bakteriyel direnç gelişmesi için ideal yerler olmasına neden olmaktadır. Dirençli suşların artması hem hastanede kalış süresinin artmasına hemde mortalitede artmaya neden olmaktadır. Dirençli suşlar ile kolonizasyon ve enfekte olma yetersiz antibiyotik tedavisi ile birlikte fazla miktarda antibiyotik kullanılmasının

bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bundan dolayı yetersiz tedavi ile mortalite arasında pozitif ilişki bir çok çalışma ile gösterilmiştir.

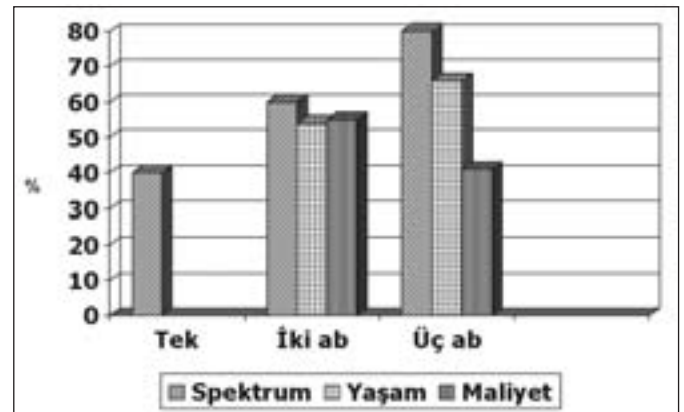
Mantar enfeksiyonları son 10-20 yılda yoğun bakımda bağışıklık sistemi baskılanmamış hastalarda artan bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Kandida türleri yoğun bakımda görülen şiddetli mantar enfeksiyonlarının en sık nedenidir. Amerika Birleşik Devletlerinde Kandida nazokomial kanda üreyen enfeksiyonlarda 4.sırada görülmekte, yoğun bakımdaki kandidiyasız olgularının %10-20'sinde kandidemi gelişmektedir. Avrupada kandida enfeksiyonları yoğun bakımda hastane kökenli enfeksiyonlarının %17'sinde sorumlu olduğu bildirilmiştir. Kandida enfeksiyonları özellikle abdominal cerrahi, GİS perforasyonu, dializ ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması gibi risk gruplarında daha sık görülmektedir. Şiddetli kandida enfeksiyonlarının gelişimini önlemede profilaktik tedavi önemli bir rol oynamaktadır.

Yapılan çalışmalar ve yayınlanan kılavuzlar ile YBÜ enfeksiyon tedavisinde genel bir görüş birliği ortaya çıkmıştır. Bunlar; 1- Enfeksiyona neden olan muhtemel mikroorganizmaları kaplayacak şekilde erken olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin başlanması, 2- Kılavuzlar kullanılarak YBÜ'lerinde uygun ve gerçekçi antibiyotik kullanım politikaların sağlanması, 3- Lokal rezinstans ve duyarlılık test verilerinin belirlenmesi, 4- YBÜ'sine alınan hastaların daha önceki antibiyotik kullanma hikayesi, 5- Mikrobiyolojik verilere göre De-eskalasyon uygulanması, 6- Erken veya geç başlangıçlı enfeksiyon tanımı yapılarak uygun tedavinin başlanması, 7- Antibiyotik rotasyonlarının uygulanması ile direnç gelişiminin önlenmesidir.

Yoğun bakım enfeksiyonlarında sorumlu mikroorganizmalara karşı etkili erken antimikrobial tedavinin (yeterli tedavi) başlanmasının önemi çeşitli çalışmalar ile vurgulanmıştır. Yapılan bu çalışmalar ile etkili enfeksiyon tedavisinde gecikmenin mortalite, morbidite ve hastane maliyetlerinde artmaya neden olduğu gösterilmiştir. Tedavi yetersizliği uygulanan antimik-



Şekil 1. MV süresi >7 gün ve daha önce geniş spektrumlu antibiyotik hikayesi olan hastalarda uygulanan antibiyotik kombinasyonları.



Şekil 2. Kombinasyon tedavisinin monoterapi ile kıyaslanması (30).



Şekil 3. ATS klavuzuna göre tedavi algoritması.

robiyal ajanların saptanan etkenleri yeterince kapsamaması, uygun ve etkili tedavinin geç başlaması ve yetersiz tedaviden uygun tedaviye geçme olarak tanımlanmaktadır.

Yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda ampirik olarak antibiyotik tedavisine karar vermede birden fazla ilaca dirençli bakteriler için risk faktörlerine dikkat edilmesi gerekir. Tedaviyi belirlemede dikkat edilmesi gereken diğer bir kriter de enfeksiyonun başlangıç zamanıdır. Daha önceden hospitalize edilmiş ve uzun süre yatan hastalar yoğun bakım ünitelerine nakledildiğinde enfeksiyonun başlangıç zamanı önemli olmaktadır.

Antibiyotik tedavisinin olası bakterileri kapsayacak şekilde planlanması gerekir. Başlangıç tedavisinin yetersiz olması durumunda, tedavi daha sonra mikrobiyolojik veriler ile değiştirilse bile mortalite riskinde azalama olmayabilir. Bu nedenle, şiddetli enfeksiyonlarda ve birden fazla ilaca dirençli bakteriler ile enfekte olma olasılığı olan hastalarda en sık görülen *pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter türleri*, *klebsiella pneumonia*, *enterobacter türleri* ve *meticilline dirençli stafilokok aureus* (MRSA) suşlarını kapsayacak antibiyotik tedavisinin başlanması gerekir. Özellikle *P. aeruginosa* şüphelendiğinde tedavide bir antipsödomonal Beta-laktam antibiyotik ile birlikte anti psödomonal kinolon veya aminoglokozid olmalıdır. Tedavi seçenekleri arasından uygun antibiyotikleri belirlemede; antibiyotik duyarlılık testlerinin lokal verileri, ilaçların yan etkileri ve son 2 haftada alınan tedavilere dikkat edilmelidir. Son yıllarda yoğun bakımda mantar enfeksiyonlarının sık görülmesi profilaktik olarak uygulanacak tedavilerde mantarlarında (kandida) düşünülmesi mortalite ve morbidite açısından göz önünde bulundurulmalıdır.

Kombinasyon tedavisinin kullanımı ile antibiyotik direncinde azalma olduğunu gösteren kesin bir bulgu yoktur. Bununla beraber antibiyotik duyarlılık test sonuçları çıkıncaya kadar ampirik kombine tedavi özellikle yüksek risk patojenleri kapsayacak şekilde kullanılabilir.

Tedavi süresinin optimum ne kadar olması gerektiği konusu tartışmalıdır. Yoğun bakım hastalarında antibiyotik tedavi süresinin uzaması kolonizasyon ve dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve dolayısıyla enfeksiyon rekürrensleri için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Yoğun bakım enfeksiyonları ile ilgili yayınlanan kılavuzlarda komplike olmayan enfeksiyonlar için tavsiye edilen süre 2 haftadır.

Tablo 1. Literatürde bildirilen yeterli ile yetersiz tedavi mortalite oranları.

Çalışma	Yıl	Yetersiz	Yeterli
Luna	1997	92.2	37.5*
Alvarez-Lerma	1996	34.9	32.5
Rello	1997	63	41.5*
Kollef	1995	60.8	26.6*
Sanchez-Nieto	1998	42.9	25
Ruiz	2000	50	39.3
Dupont	2001	60.7	47.3
Iregui	2002	69.7	28.4*
Kollef	1999	42	17.7*
Clec'h	2004	44	15*

\* p &lt; 0.05

Tablo 2. Birden fazla antibiyotiğe dirençli bakteriler için risk faktörleri.

1. Son 90 gün içinde antibiyotik tedavisi
2. Beş gün veya daha fazla hastanede yatma hikayesi
3. Antibiyotik direncinin yüksek olduğu hastane bölümleri veya topluluklar
4. Bakım evlerinde kalmak
5. Otuz gün içinde kronik diyaliz
6. Bağışıklık sistemi baskılayıcı hastalık veya tedavi
7. Entübasyon

Tablo 3. Grup I: Erken başlangıçlı HKP veya VAP, dirençli bakteri sıklığı yok, herhangi şiddette hastalık.

Potansiyel Etken	Tavsiye Edilen Antibiyotik
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>†</sup>	Ceftriaxone
<i>Haemophilus influenzae</i>	veya
<i>Methicillin-duyarlı staphylococcus aureus</i>	Levofloxacin, moxifloxacin veya
Antibiyotik-duyarlı enteric gram (-) basil	ciprofloxacin
<i>Escherichia coli</i>	veya
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ampicillin/sulbactam
<i>Enterobacter türleri</i>	veya
<i>Proteus türleri</i>	Ertapenem
<i>Serratia marcescens</i>	

<sup>†</sup>penisilin dirençli veya multirezistans *s.pneumoniae* sıklığının artmasından dolayı levofloxacin ve moxifloxacin ciprofloxacin tercih edilmektedir.

Tablo 4. Grup 2: Geç başlangıçlı HKP veya VAP, dirençli bakteri sıklığı var, tüm şiddetli hastalıklar.

Potansiyel Etken	Tavsiye Edilen Antibiyotik
Tablo 3 deki etkenler	Antipseudomonal sefalosporin (cefepime, ceftazidim)
Dirençli bakteriler	veya
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Antipseudomonal carbapenem (imipenem/ meropenem)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL+)	veya
<i>Acinetobacter türleri</i>	β-Lactam/ β-Lactamase inhibitör (piperacillin-tazobactam)
	BERABERİNDE
	Antipseudomonal fluroquinolone (Levofloxacin/ ciprofloxacin)
	veya
<i>Methicillin-dirençli staphylococcus aureus</i>	Aminoglycoside (amikacin, gentamicin veya tobramycin)
<i>Legionella pneumophila</i>	BERABERİNDE
	Linezolid veya vankomisin

ESBL varsa (*Klebsiella* veya *acinetobacter*) bir carbapenem tercih edilir, *Legionella* şüphesi varsa azitromisin veya flurokinolon AGA yerine tercih edilir

Çeşitli klinik çalışmalar, bakteriyemi bulunmayan hastalarda 7-8 günlük tedavinin yeterli olduğunu göstermektedir. Genellikle kısa süreli antibiyotik rejimleri 14-21 günlük geleneksel antibiyotik süreleri ile karşılaştırıldığında antibiyotik direncinin ortaya çıkmasında daha düşük risk taşımaktadır.

Özetle yoğun bakım enfeksiyonlarında uygulanacak kural-ları bir sıra içinde belirleyecek olursak:

- 1- Başlangıç tedavisi etkili dozda hemen başlanılmalı,
- 2- Mikrobiyolojik veriler ile tedavi daraltılmalı,
- 3- Özellikle dirençli bakteri riski varsa kombinasyon tedavi-si uygulanmalı,
- 4- Tedavi süresi 7-10 gün olmalı,
- 5- *P. aeruginosa*, *Acinetobakter* tedavisinde süre 14-21gün olmalı,
- 6- Lokal veriler ile klavuzlar modifiye edilerek tedavi proto-kolü belirlenmeli,
- 7- Tedaviye parenteral başlanılmalı, klinik yanıtı göre oral tedaviye geçmeli,
- 8- AGA monoterapide kullanılmamalı,
- 9- AGA tek doz olarak kullanılmalıdır.

#### Kaynaklar

1. American Thoracic Society Documents. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416
2. Türk Toraks Derneği. Erişkin ve Çocuklarda Hastane Kökenli Pnömoniler ve Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Pnömoniler Tanı ve Tedavi Rehberleri. *Toraks* 2002;3(4):1-15
3. Hernandez G, Rico P, Diaz E, Rello J. Nosocomial lung infections in adult intensive care units. *Microbes and Infections* 2004;6:1004-14
4. Lynch JP. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 2001;119:373S-84S
5. Higgins TL. Nosocomial pneumonia. *Clin Intensive Care* 2001;12(3):115-26
6. Höffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia. *Chest* 2002;122:2183-96
7. Kollef MH, Micek ST. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care* 2005;33:1845-53
8. Ariza J, Pujol M. Nosocomial Antibiotic Resistance in GNB at the ICUs. *Clin Pulm Med* 2004;11:71-83
9. Kaoutar B, Joly C, Heriteau L et al. Nosocomial infections and hospital mortality: a multicentre epidemiological study. *J Hospital Infect* 2004;58:68-275
10. Gusmao MEN, Dourado I, Fiaccone RL, Salvador C. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit of a Brazilian university hospital: an analysis of the time span from admission to disease onset. *Am J Infect Control* 2004;32:209-14
11. Mathevon T, Souweine B, Traore O, Aublet B, Caillaud D. ICU-acquired nosocomial infection: impact of delay of adequate antibiotic treatment. *Scand J Infect Dis* 2002;34:831-5
12. Zaidi M, Osornio JS, Rolon AL et al. Inadequate therapy and antibiotic resistance. Risk factors for mortality in the intensive care unit. *Arch Med Research* 2002;33:290-4
13. Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003;31:2544-51
14. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998;113:412-20
15. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676-85
16. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit, ICU Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996;22:387-94
17. Kollef MH, Sherman RN, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74
18. Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients. *Chest* 2003;123:1615-24
19. Luna C, Vujacich, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676-85
20. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000;31: S131-8
21. Iragui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262-8
22. Fagon JY, Chastre J. Antimicrobial treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 2005;26:97-104
23. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-9
24. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29:1109-115
25. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L et al. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1040-8
26. Gruson D, Hilbert G, Vargas F et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:837-43
27. Mangi RJ, Greco T, Ryan J et al. Cefoperazone versus combination antibiotic therapy of hospital-acquired pneumonia. *Am J Med* 1988;84:68-74
28. Hilf M, Yu VL, Sharp J et al. Antibiotic therapy for pseudomonas aeruginosa bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989;87:540-6
29. Korvick JA, Bryan CS, Farber et al. Prospective observational study of *Klebsiella* bacteremia in 230 patients: outcome for antibiotic combinations versus monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2639-44
30. Ost DE, Hall CS, Joseph G et al. Decision analysis of antibiotic and diagnostic strategies in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1060-7
31. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al. Comparison of 15 vs. 8 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-98
32. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:505-11