

Alt Solunum Yolu İnfeksiyonlarının Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Doç. Dr. İlhan ÖZGÜNEŞ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Solunum sistemi infeksiyonları hekime başvuru ve antibiyotik uygulamalarının en sık nedenlerindedir. Yeni tanımlanmış veya daha önce tanımlanmamış patojenlerin sayısında artış, yeni antimikrobiallerin geliştirilmesi ve antimikrobiallere direnç mekanizmalarındaki yeni gelişmeler solunum sistemi infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve tedavisinde değişikliklere yol açmıştır. ABD’de pnömoni hızı 12/1000-yıl olup genel ölüm nedenleri arasında 6. sırada bulunmaktadır. İnfeksiyon hastalıklarından ölümlerde ise birinci sırada bulunmaktadır. Özellikle yaşlılarda ve eşlik eden hastalığı olanlarda görülme sıklığı artmıştır. Toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyonlarının önemi vurgulayan bir başka özelliği de tedavinin genellikle ampirik başlanmasıdır. Antibiyotik direnç sorunundaki istenmeyen gelişmeler bu tedavilerin sık olarak gündeme gelmesine yol açmıştır (1).

Toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyonları arasında pnömoni, bronşit, kronik bronşitin akut alevlenmesi, plevral effüzyon ve ampiyem bulunmaktadır. Alt solunum yolu infeksiyonları yataklı tedavi kurumlarını ilgilendirdiği kadar birinci basamak sağlık hizmetleri içinde de önemli bir yer tutmaktadır. Fransa’da yapılan bir çalışmada, birinci basamakta tanımlanan alt solunum yolu infeksiyonlarının %9.6’sı pnömoni, %14.9’u kronik bronşitin akut alevlenmesi ve %72.5’i akut bronşit olarak bildirilmiş ve bu olguların %96.5’ine antibiyotik tedavisi verildiği saptanmıştır. İngiltere’de pnömoni birinci basamakta görülen alt solunum yolu infeksiyonlarının 5-12’sini oluşturmaktadır. Alt solunum yolu infeksiyonları birinci basamak ve hastane tedavisi açısından irdelendiğinde olgular bir piramit şeklinde dağılmaktadır. Olguların büyük çoğunluğu ayakta tedavi edilirken az sayıda olgunun hastaneye başvurduğu ve bunların bir kısmının yoğun bakım tedavisi gerektirdiği bilinmektedir (2).

Alt solunum yolları infeksiyonlarının farklı klinik tablolarında etiyolojik olarak da değişiklikler görülmektedir. Pnömoni olgularında *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae* ve *L. pneumophila* en önemli etkenler olarak karşımıza çıkmaktadır. Toplum kökenli pnömoni etkenleri tablo 1’de özetlenmiştir. Kronik bronşitin akut alevlenmesinde ise *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ve *S. pneumoniae* olguların çoğunluğundan sorumlu olmaktadır. Kronik bronşit dışında da çeşitli eşlik eden klinik durumlarda özgül etkenler söz konusudur (Tablo 2) (3, 4).

Tablo 1. Toplum kökenli pnömoni etkenleri.

Etken	Sıklık (%)
<i>S. pneumoniae</i>	35-70
<i>H. influenzae</i>	6-15
<i>S. aureus</i>	1-10
<i>E. coli</i>	<1
<i>K. pneumoniae</i>	<1
<i>M. catarrhalis</i>	<1
A grubu streptokoklar	<1
<i>Legionella</i> spp.	2-15
<i>M. pneumoniae</i>	1-10
<i>C. pneumoniae</i>	<10
<i>C. psittaci</i>	<1
<i>F. tularensis</i>	<1
<i>C. burnetti</i>	<1
İnfluenza virus	2-8
Respiratuvar sinsityal virus	1-2
Adenovirus	<2

Akciğer apselerinde genellikle anaerob bakteriler tek başına ya da aerob bakterilerle birlikte sorumludurlar. En sık etkenler arasında *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* ve *Porphyromonas* türleri, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus* türleri, daha nadir olarak da *Clostridia*’lar bulunmaktadır. *S.aureus*, *S.pyogenes*, *K.pneumoniae* ve *Paeruginosa* en sık görülen nekrotizan pnömoni etkenleridir. Akciğer apsesinin daha nadir görülen etkenleri arasında *E.coli*, *L.pneumophila*, *L. micdadei*, *Bacillus anthracis*, *Nocardia*, *P.pseudomallei*, *Pasteurella multocida*, *Actinomyces* ve pnömokoklar bulunmaktadır. Ampiyem olgularında en sık etkenler arasında *S.pneumoniae*, *S.aureus* ve gram negatif basiller bulunmaktadır (2, 4).

Toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyonlarının tedavisi genellikle ampiriktir. Olguların önemli bir kısmının ayakta tedavi edilmesi ve birinci basamakta balgam mikroskopisi ve kültürünün birçok yerde olanaklı olmaması ampirik tedaviyi zorunlu kılmaktadır. Bu durum birçok ülkede ulusal rehberlerin hazırlanmasına yol açmıştır. Ülkemizde de Toraks Derneği’nin öncülüğünde benzer rehber çalışmaları yürütülmüştür olup bugünlerde daha önce hazırlanan rehberlerin yenileme çalışmaları yapılmaktadır. Hastaneye yatırılacak olguların ayrılması tedavinin önemli basamaklarından. Bu kararı verebilmek için kullanılacak kriterler tablo 3 ve 4’te verilmiştir (3, 5).

Risk faktörlerinden herhangi birine sahip hastaların uzman hekim tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir. Ağırlık faktörleri bulunan hastaların ise yatırılarak tedavi edilmesi gerekmektedir. Dolayısıyla hastaların ilk başvurularında bu kriterlere göre sınıflandırılmaları gerekmektedir. Tablo 3 ve 4’teki kriterlere göre hastalar dört grupta toplanmaktadır. Grup I’de risk ve ağırlık faktörü yoktur, Grup II’de risk faktörü, Grup III’te ağırlık faktörü ve Grup IV’te yoğun bakımda yatış kriteri vardır. Bu şekilde yapılan sınıflandırmada olası etkenlere göre

tedavi seçenekleri önerilmektedir.

Hastaneye yatması gerekmeyen hastalarda pnömoni tedavisinde makrolidler (eritromisin, klaritromisin, azitromisin), doksisisiklin ve florokinolonlar (levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin) tercih edilmektedir. Ayrıca atipik pnömoni etkenlerine karşı etkisiz olan amoksisilin-klavulonik asit ve 2. kuşak sefalosporinler de alternatif seçeneklerdir. Hastaneye yatışı gerekenlerde beta-laktam ve makrolid kombinasyonu veya tek başına florokinolon tedavisi önerilmektedir. Toplum kökenli pnömoni tedavisi için hazırlanmış pek rehber yeni tedavi seçenekleri ile güncellenmektedir. Tablo 5'te toplum kökenli pnömoninin ampirik tedavisi için Amerikan rehberi verilmiştir. Ülkemize özgü ilk rehber 1998'de hazırlanmış ve 2002'de gözden geçirilmiştir. Rehberler hazırladıkları dönemin koşullarına göre şekillenmektedir. Hekimlerin etkenlerin özelliklerine göre tedavi seçeneklerini ve epidemiyolojik verileri sürekli izlemelerinin önemini yadsınamaz. Ayrıca rehberlerin ulusal ve coğrafi özellikleri de kapsamı beklenmektedir. Ülkemiz için hazırlanan rehber ile Amerikan rehberi arasında bu anlamda farklılıklar bulunmaktadır. Türkiye rehberi aynı zamanda bir tanı yaklaşımı rehberidir. Önemli bir diğer farklılık da Grup I'de yer alan hatalarda balgamin mikroskopik incelemesinde pnömokok infeksiyonunu destekleyen bulgu varlığında öncelikle penisilinün önerilmesidir. Ayrıca Amerikan rehberinin aksine florokinolonlar olası direnç kaygısı nedeniyle Grup I hastalarda önerilmemektedir (4, 6).

Kronik bronşit akut alevlenmesinde sıklıkla karşılaşılan etkenler arasında *H.influenzae*, *H.parainfluenzae*, *M.catarrhalis* ve *S.pneumoniae* bulunmaktadır. Dolayısıyla

ampirik tedavi bu etkenleri kapsayacak şekilde düzenlenmelidir. *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*'te betalaktamaz üretimi, *S.pneumoniae*'da penisilin ve eritromisin direnci tedaviyi sınırlamaktadır. Tedavi seçenekleri arasında amoksisilin, amoksisilin-klavulonat, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol, florokinolonlar, makrolidler, 2. kuşak sefalosporinler ve parenteral 3. kuşak sefalosporinler bulunmaktadır (4, 7).

Parapnömonik effüzyonların tedavisinde hastalar 4 gruba ayrılmakta ve antibiyotik tedavisi yanında girişimsel tedaviler bu yaklaşıma göre uygulanmaktadır.

Alt solunum yolu infeksiyonlarının etkenleri arasında sıklıkla viruslar ve daha nadir olarak funguslar ile parazitler de yer almaktadır. Solunum sistemi virusları arasında influenza virusları, Respiratuvar Sinsityal Virus, parainfluenza virusları, adenoviruslar, rinoviruslar, herpes simpleks, Epstein-Barr, kızamık, koronaviruslar ve enteroviruslar bulunmaktadır. Viral alt solunum yolu infeksiyonlarına karşı daha çok profilaktik yaklaşımlar uygulanmaktadır. Etkenlere özgü antiviral ilaçlar da tedavide kullanılmaktadır.

Alt solunum yolu infeksiyonlarının antimikrobik tedavisi genellikle ampirik olmasına karşın olası risk faktörleri ile klinik örneklerden yapılabilen mikrobiyolojik incelemelere ve epidemiyolojik araştırmaların sonuçlarına göre var olan rehberlerin dışında yaklaşım zorunlu olabilmektedir. Hem etiyolojik etkenlerde ile etkenlerin duyarlılıklarında elde edilen yeni bilgiler hem de antimikrobik tedavi seçeneklerindeki gelişmeler etken ve antimikrobikler açısından da tartışma gerekli olmaktadır.

Tablo 2. Eşlik eden klinik durumla ilişkili önemli alt solunum yolu infeksiyon etkenleri.

Klinik Durum	Özgül/olası etken
Alkolizm	<i>S. pneumoniae</i> ve anaeroplara
KOAH- sigara içiciliği	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>M.catarrhalis</i> ve <i>Legionella</i> türleri
Bakım evinde kalma	<i>S. pneumoniae</i> , gram negatif basiller, <i>H.influnzae</i> , <i>S.aureus</i> , anaeroplara ve <i>C.pneumoniae</i>
Kötü ağız hijyeni	Anaeroplara
Epidemik lejyoner hastalığı	<i>Legionella</i> türleri
Yarasa veya kuş pisliği ile kontamine olmuş toprakla temas	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Kuşlarla temas	<i>C.psittaci</i>
Tavşan teması	<i>F.tularensis</i>
HIV infeksiyonu (erken dönem)	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> ve <i>M.tuberculosis</i>
HIV infeksiyonu (geç dönem)	Erken döneme ek olarak <i>P.carinii</i> , <i>Cryptococcus</i> ve <i>Histoplasma</i> türler
Çiftlik hayvanları ile temas	<i>Coxiella burnetti</i>
Toplumda influenza varlığı	İnfluenza, <i>S.pneumoniae</i> , <i>S.aureus</i> , <i>S.pyogenes</i> ve <i>H. İnfluenzae</i>
Aspirasyon şüphesi	Anaeroplara
Bronşektazi, kistik fibrozis	<i>P.aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> ve <i>S.aureus</i>
IV ilaç alışkanlığı	<i>S.aureus</i> , anaeroplara, <i>M.tuberculosis</i> ve <i>S.pneumoniae</i>
Hava yolu obstrüksiyonu	Anaeroplara, <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> ve <i>S. aureus</i>
Siğir, koyun, keçi, yün ve pastörize edilmemiş süt	<i>Brucella</i> spp, <i>B.anthraxis</i>
Seyahat öyküsü	SARS, melioidosis, coccidioidomycosis

Tablo 3. Toplum kökenli pnömonide risk ve ağırlık faktörleri

Risk faktörleri	Ağırlık faktörleri	
	Fizik muayene	Laboratuvar
<ul style="list-style-type: none"> • 65 yaş ve üzeri • Eşlik eden hastalık KOAH Bronşektazi Kistik fibrozis Diabetes mellitus Böbrek hastalığı Konjestif kalp yetmezliği Karaciğer hastalığı Malignite Serebrovasküler hastalık • Bir yıl içinde pnömoni tanısı ile yatış • Aspirasyon şüphesi • Splenektomi • Alkolizm • Malnütrisyon • Huzur evinde yaşama 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilinç değişikliği • Ateş <35°C veya >40°C (oral) • Kan basıncı (sistolik <90 mmHg, diyastolik <60 mmHg) • Solunum sayısı >30/dakika • Siyanoz 	<ul style="list-style-type: none"> • Beyaz küre <4000/mm³ veya >30.000/mm³ • Kan gazları (oda havasında) • PaO₂<60 mmHg; PaCO₂>50 mmHg; SaO₂<%92 pH<7.35 • BUN>30mg/dL (10.7 mmol/L) • Na<130mEq/L • Akciğer grafisinde multilober tutulum, kavite, plevral effüzyon, hızlı progresyon • Sepsis veya organ disfonksiyon bulguları (metabolik asidoz, uzamış PT, aPTT, trombositopeni, fibrin yıkım ürünleri>1:40)

Tablo 4. Yoğun bakım ünitesine yatırılma kriterleri

Majör	Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği veya PaO ₂ /FiO ₂ < 200 mmHg
	Septik şok tablosu
Minör	PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg
	Konfüzyon
	Kan basıncı: Sistolik<90mmHg, diyastolik<60 mmHg
	Solunum sayısı> 30/dakika
	İdrar miktarı< 20 mL/saat veya 80mL/4 saat olması veya diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği
	Akciğer grafisinde bilateral veya multilober tutulum, 48 saat içinde opasitede %50'den fazla artış
	Tek majör veya en az iki minör kriterin varlığı aranmalıdır.

Tablo 5. Toplum kökenli pnömoninin ampirik tedavisi için Amerikan rehberi.

Hasta özellikleri	Önerilen tedavi seçenekleri
	Hastane dışı
	Önceden sağlıklı hasta
Antibiyotik tedavi öyküsü olmayan	Makrolid ^a veya doksisisiklin
Önceden antibiyotik tedavisi alan ^b	Solunum yolu florokinolonu ^c veya yeni kuşak makrolid ^d + yüksek doz amoksisilin ^e (veya amoksisilin-klavulanat) ^f
Antibiyotik tedavi öyküsü olmayan	Eşlik eden hastalık (+) (DM, KOAH, böbrek veya konjestif kalp yetmezliği veya malignansi)
Önceden antibiyotik tedavisi alan ^b	Yeni kuşak makrolid ^d veya solunum yolu florokinolonu
Aspirasyon+enfeksiyon	Solunum yolu florokinolonu ^c veya yeni kuşak makrolid ^d +beta-laktam ^g
Bakteriyel süperenfeksiyon ile influenza	Amoksisilin-klavulanat veya klindamisin
	Hastanede
	Servis hastası
Antibiyotik tedavi öyküsü olmayan	Solunum yolu florokinolonu ^c veya yeni kuşak makrolid ^d +beta-laktam ^h
Önceden antibiyotik tedavisi alan	Yeni kuşak makrolid ^d +beta-laktam veya solunum yolu florokinolonu
Pseudomonas riski yok	Yoğun bakım gerektiren hasta
Pseudomonas riski yok+ beta-laktam allerjisi	Beta-laktam ^h + (solunum yolu florokinolonu veya yeni kuşak makrolid)
Pseudomonas riski var ⁱ	Solunum yolu florokinolonu± klindamisin
	Antipsödomonal ajanj+siprofloksasin veya antipsödomonal ajan+aminoglikozid+ (solunum yolu florokinolonu veya yeni kuşak makrolid)
Pseudomonas riski var+ beta-laktam allerjisi	Aztreonam+levofloksasin veya aztreonam+moksifloksasin veya gatifloksasin ± aminoglikozid
Bakım evinde tedavi alan	Bakım evinde kalan
Hastaneye yatırılan	Solunum yolu florokinolonu veya yeni kuşak makrolid+amoksisilin-klavulanat
	Diğer servis veya yoğun bakım hastaları ile aynı

^a Eritromisin, azitromisin veya klaritromisin

^b Son 3 aydaki antibiyotik tedavisini kapsar. Dirençli pnömokok ve gram (-) basil enfeksiyon için risk faktörüdür. Kullanılan ilaca göre önerilen diğer seçenekler tercih edilmelidir.

^c Moksifloksasin, gatifloksasin, levofloksasin veya gemifloksasin.

^d Azitromisin veya klaritromisin

^e Doz 3X1 g PO

^f Doz 2X2 g PO

^g Yüksek doz amoksisilin, yüksek doz amoksisilin-klavulanat, sefpodoksim, sefprozil veya sefuroksim.

^h Sefotaksim, seftriakson, ampisilin-sulbaktam veya ertapenem.

ⁱ Pseudomonas enfeksiyonu için risk faktörleri; ağır yapısal AC hastalığı (bronşektazi vb.), antibiyotik tedavisi öyküsü, hastanede yatış (özellikle yoğun bakımda)

^j Piperasilin, piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem ve sefepim

KAYNAKLAR

1. Guthrie R. Community-acquired lower respiratory tract infections. *Chest* 2001; 120: 2021-34.
2. Feldmann C. Appropriate management of lower respiratory tract infections in primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2004; 13: 159-66.
3. Özkaya Şahin G, Ünal S. Toplum kökenli pnömoniler. In: Arman D, Ulusoy S, eds. *Alt solunum yolu infeksiyonlarının tedavisi*. Ankara: Bilimsel Tıp 2004: 41-56.
4. Donowitz GR, Mandell GL. Acute pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005: 819-45.
5. Uçan EY. Toplum ve hastane kökenli pnömoniler, plöreziler: Tanı ve tedavide temel ilkeler. *Ankem Derg* 2004; 18: 190-7.
6. Mandell LA, Bartlett JG, Dowel SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1405-33.
7. Halm EA, teirstein AS. Management of community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 347: 2039-45.