

PANREZİSTAN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* VE *ACINETOBACTER BAUMANNII* İLE GELİŞEN VENTİLATÖRLE İLİŞKİLİ PNÖMONİLERDE KOLİSTİN KULLANIMI

COLISTIN USE IN VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA DUE TO PANRESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AND *ACINETOBACTER BAUMANNII*

Mehmet Sezai TAŞBAKAN¹, Hüsnü PULLUKÇU², Pervin KORKMAZ EKREN¹,
Adnan Tolga ÖZ¹, Meltem MIDİLLİ¹, Şöhret AYDEMİR³, Alev GÜRGÜN¹,
Özen KAÇMAZ BAŞOĞLU¹, Feza BACAĞOĞLU¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir. (sezai72000@yahoo.com)

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

ÖZET

Dirençli gram-negatif mikroorganizmalar ile oluşan hastane enfeksiyonları, yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde önemli bir mortalite nedenidir. Özellikle kullanılmakta olan tüm antibiyotiklere dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Bu tip dirençli enfeksiyonlarda eski bir antibiyotik olan kolistin yeniden kullanılması gündeme gelmiştir. Bu çalışmada; solunumsal YBÜ'de, kullanılmakta olan tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'nin neden olduğu ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) tanısı konularak kolistin uygulanan 9 olgunun (6 erkek, 3 kadın; yaş ortalaması 75.8 ± 9.4 yıl) tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Olguların tümü YBÜ'ye başka bir hastaneden ya da klinikten kabul edilmiştir. Dokuz olgunun 7'sine, VİP öncesi dönemde antipsödomonal antibiyotik uygulanmıştır. Tüm antibiyotiklere dirençli gram-negatif etken mikroorganizma olarak, 5 olgudan *A.baumannii*, 4 olgudan *P.aeruginosa* izole edilmiştir. Bu etkenlere bağlı VİP, invaziv mekanik ventilasyonun 26.6 ± 12.4'üncü gününde saptanmış ve olgular YBÜ'de 54.2 ± 25.7 gün izlenmiştir. Kolistin tedavisi süresince bir olguda dermatit, bir olguda da nefrotoksisite gözlenmiştir. Kolistin ile 9 olgunun 6'sında mikrobiyolojik yanıt sağlanmıştır. Olguların 3'ü tüm antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların eradike edilememesi, 3'ü de YBÜ izleminde gelişen başka enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. Sonuç olarak kolistin tedavisiyle olguların üçte ikisinde tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* eradike edilmiş; bu veriler ışığında kolistin güvenli ve etkin bir antibiyotik olduğu görüşüne varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Hastane enfeksiyonları, ventilatörle ilişkili pnömoni, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, antibiyotik direnci, kolistin.

ABSTRACT

Nosocomial infections by resistant gram-negative microorganisms are important causes of mortality in intensive care unit (ICU)'s. The treatment choices are limited in infections due to *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*, especially if they are panresistant. In these type of resistant infections, colistin -an old antibiotic- has become a current issue. The aim of this study was to evaluate the efficacy of colistin in 9 cases (6 males, mean age 75.8 ± 9.4 years), with ventilator associated pneumonia (VAP) caused by panresistant *A.baumannii* and *P.aeruginosa* in respiratory ICU. All cases were referred to ICU from other hospitals or clinics. It was detected that 7 of 9 cases were treated with anti-pseudomonal antibiotics before the development of VAP. Panresistant *A.baumannii* was isolated in 5 cases and *P.aeruginosa* in 4 cases. VAP by these microorganisms was detected on the $26.6 \pm 12.4^{\text{th}}$ days of invasive mechanical ventilation and the cases were followed up for 54.2 ± 25.7 days in ICU. During colistin treatment, dermatitis (one case) and nephrotoxicity (one case) were observed as side effects. Microbiological response to colistin was obtained in 6 cases. Three cases died due to non-eradication of panresistant microorganisms and three cases died due to other infections during ICU follow-up. The data presented in this study demonstrates that colistin can be considered as a safe and effective antibiotic in the treatment of panresistant *A.baumannii* and *P.aeruginosa* infections.

Key words: Nosocomial infection, ventilator associated pneumonia, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance, colistin.

GİRİŞ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde izlenen olgularda, dirençli mikroorganizmaların neden olduğu hastane enfeksiyonları büyük bir tehlike oluşturmaktadır. Ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP) gibi ciddi enfeksiyonlarda, başlangıç antibiyotik tedavisinin yetersiz oluşu ile YBÜ mortalitesi %60'a kadar ulaşabilir¹⁻⁶.

Son yıllarda, giderek artan çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri oldukça kısıtlı kalmaktadır. Gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda 1960-1980 yılları arasında kullanılan, ancak ilerleyen yıllarda 2. ve 3. kuşak sefalosporinlerin kullanıma girmesi ve nefrotoksitesi nedeniyle kullanımdan kaldırılmış eski bir antibiyotik olan kolistin, tekrar gündeme gelmiş ve bu konuda çok sayıda çalışma uluslararası literatürde yerini almıştır. YBÜ'de, çoklu antibiyotik dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* enfeksiyonlarında kolistin tedavisinin, diğer tedavi alternatiflerine göre daha iyi klinik ve mikrobiyolojik yanıt sağladığı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir⁷. Hastane kökenli çoklu antibiyotik dirençli gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında kolistin tedavisi ile ilgili yeterli veri bulunmasına karşın, tüm antibiyotiklere dirençli gram-negatif bakteri hastane enfeksiyonlarında bu antibiyotiğin kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Duyarlılık oranlarının araştırıldığı çalışmalarda; *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'nin %98'in üzerinde kolistine duyarlı olduğu gösterilmiş ve kolistin bu olgularda kurtarıcı tedavi olarak kullanılmıştır⁸⁻¹⁰.

Bu çalışmada, solunumsal YBÜ'de, tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'nin neden olduğu VIP gibi kısıtlı bir olgu grubunda kullanılan kolistin tedavisinin sonuçlarının, literatür eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada; hastanemiz göğüs hastalıkları anabilim dalında bulunan 8 yataklı solunumsal YBÜ'de Kasım 2006-Aralık 2007 tarihleri arasında yatan ve tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* ya da *A.baumannii*'nin etken olduğu VİP tanısı alarak intravenöz (IV) kolistin tedavisi uygulanan 9 olgu retrospektif olarak incelendi. VİP tanısını değerlendirmek için haftada iki kez akciğer grafisi çekildi, hemogram yapıldı, trakeal sekresyonların artışı ve pürülansı yakından izlendi. İnvaziv mekanik ventilasyon (İMV) başlandıktan en erken 48 saat sonra akciğer grafisinde yeni ortaya çıkan ya da progresif infiltrasyon saptanan olgularda, şu kriterlerden en az ikisinin bulunması durumunda, klinik olarak VİP tanısı konuldu: Ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$) veya hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$), lökositoz ($> 10.000/\text{mm}^3$) veya lökopeni ($< 4000/\text{mm}^3$), pürülan trakeal sekresyon.

Alt solunum yolu örnekleme için, endotrakeal aspirasyon (ETA) yöntemi kullanıldı. ETA materyali, korumalı olarak ve steril sonda (Mucosafe® Unoplast-Maersk Medical, Danimarka) kullanılarak alındı. Kantitatif değerlendirmede enfeksiyon için eşik değeri 10^5 cfu/ml olarak kabul edildi. Ateşi yüksek olgularda, bakteremi varlığını göstermek için 30 dakika ara ile iki kez farklı venlerden hemokültür alındı. Ayrıca plevral sıvının eşlik ettiği olgularda, plevral sıvının bakteriyolojik kültürü değerlendirildi. Üreyen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri, CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)¹¹ önerileri doğrultusunda standart yöntemlerle ve otomatize sistem (VİTEK 2) ile yapıldı. Direnç testinde antipsödomonal antibiyotiklerin tümüne direnç saptanması, "tüm antibiyotiklere dirençli" kültür sonucu olarak değerlendirildi.

Tüm olguların demografik verileri, YBÜ'ye yatış tanıları, altta yatan hastalıkları, daha önce hastanede yatış ve antibiyotik kullanımı öyküleri, YBÜ'ye yatışta APACHE II (Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation) ve CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score)¹² skorları, antibiyotik tedavileri, reentübasyon ve trakeostomi varlığı, sedasyon uygulaması ve süresi ile beslenme şekli, mide koruyucu ve sistemik kortikosteroid tedavileri retrospektif olarak incelendi. Tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* ya da *A.baumannii* saptanan olgularda; intravenöz kolistin (Colomycin 1.000.000 IU, Dumex-Alpha A/S, Kopenhag, Danimarka), 4-6 mg/kg (1 mg = 12.500 IU) dozunda günde 2-3 kez kullanıldı. Kolistin tedavisinin süresi ve yan etkileri, tedavinin 3. ve 7. gününde alınan kontrol ETA sonuçları, olguların YBÜ'de kalış süreleri ve mortaliteleri değerlendirildi.

Olgular

Olgu 1: Seksen altı yaşında erkek olgu; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), toplum kökenli pnömoni ve solunum yetmezliği tanılarıyla başvurduğu acil servisten, kliniğimiz YBÜ'ye yatırılmıştı. Solunum yetmezliği nedeniyle entübe edilerek, İMV ve piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. Yatışında alınan ETA örneğinde, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) üremesi üzerine tedavisine teikoplanin eklendi. Yoğun bakım izleminin 45. günü VİP gelişti. Son alınan ETA örneğinde, tüm antibiyotiklere dirençli *A.baumannii* izole edildi. Bunun üzerine kolistin 3 x 1.000.000 IU IV olarak başlandı.

On dört gün süre ile kolistin tedavisine devam edilen olgunun, kontrol solunum örneklerinde bakteri eradikasyonu sağlanamadı ve olgu, YBÜ izleminin 62. günü kaybedildi.

Olgu 2: Yetmiş beş yaşında kadın olgu; ilaç intoksikasyonu nedeniyle 3 gün izlendiği acil servis YBÜ'den, hastane kökenli pnömoni ön tanısıyla kliniğimiz YBÜ'ye alınmıştı. Entübe edilerek İMV ve sefoperazon-sulbaktam başlanan olgunun ETA örneğinde MRSA üremesi üzerine, tedavisine linezolid eklendi. Yoğun bakım izleminin 10. günü VIP düşünlerek alınan ETA örneğinde, tüm antibiyotiklere dirençli *A.baumannii* üredi. On dört gün süre ile kolistin 3 x 1.000.000 IU IV olarak uygulandı, kontrol solunum örneklerinde *A.baumannii*'nin eradike edildiği görüldü. Ancak olgu, YBÜ izleminin 34. gününde yeni gelişen *P.aeruginosa*'ya bağlı VIP ve sepsis nedeniyle kaybedildi.

Olgu 3: Yetmiş iki yaşında kadın olgu; akut miyelositer lösemi, hastane kökenli pnömoni ve solunum yetmezliği tanılarıyla entübe edildiği iç hastalıkları YBÜ'den kliniğimiz YBÜ'ye nakledilmişti. İmmünyetmezlik nedeniyle ampirik olarak meropenem ve vankomisin tedavisi başlanan olgunun solunum örneklerinde üreme olmadı. Yoğun bakım izleminin 23. gününde alınan ETA örneğinde, tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* izole edildi. Olguya 14 gün süre ile kolistin 2 x 1.000.000 IU IV olarak uygulandı, kontrol solunum örneklerinde *P.aeruginosa*'nın eradike edildiği görüldü. Ancak olgu, YBÜ izleminin 62. günü invaziv pulmoner aspergillozis nedeniyle kaybedildi.

Olgu 4: Altmış bir yaşında larenks karsinomu nedeniyle trakeostomili erkek olgu; opere akciğer karsinomu nüksü düşünülerek yatırıldığı servisimizden, masif hemoptizi gelişmesi üzerine YBÜ'ye alınmıştı. Hemoptizi kontrolü için tek akciğer entübasyonu ve ardından bronşiyal arter embolizasyonu yapıldı. Aralıklı İMV desteğinde izlenen olguya, akciğer grafisinde ortaya çıkan infiltrasyon ve ateş yüksekliği nedeniyle piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. Yoğun bakıma yatışının 8. günü ateşinin tekrar yükselmesi üzerine alınan ETA örneğinde, tüm antibiyotiklere dirençli *A.baumannii* üredi. On dört gün süre ile kolistin 3 x 1.000.000 IU IV olarak uygulandı ve kontrol solunum örneklerinde *A.baumannii*'nin eradike edildiği görüldü. Kolistin tedavisinin 3. günü, olgunun karın ve bacaklarında ortaya çıkan maküler cilt döküntüleri kolistine bağlı cilt toksitesisi olarak değerlendirildi, ancak parenteral antihistaminik ile kontrol altına alındığı için tedaviye ara verilmedi. Klinik ve radyolojik olarak düzelen olgu, hemoptizisi de kontrol altına alındığından, YBÜ izleminin 23. gününde servise alındı.

Olgu 5: Altmış yedi yaşında erkek olgu; aktif akciğer tüberkülozu, KOAH ve solunum yetmezliği tanılarıyla servisten YBÜ'ye alınmış, noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV) tedavisine başlanmasına karşın, solunumsal asidozunun kontrol altına alınamaması nedeniyle İMV'ye geçilmiştir. Almakta olduğu antitüberküloz tedaviye, ampirik olarak sefu-roksim aksetil eklenmiştir. Olguda, YBÜ izleminin 35. günü VIP gelişmiş ve alınan ETA örneğinde tüm antibiyotiklere dirençli *A. baumannii* üremiştir. On dört gün süre ile kolistin 3 x 1.000.000 IU IV olarak uygulanmış ve kontrol solunum örneklerinde *A. baumannii*'nin eradike edildiği görülmüştür. Olgu, YBÜ izleminin 108. günü antitüberküloz tedavi ile taburcu edilmiştir.

Olgu 6: Yetmiş iki yaşında erkek olgu; KOAH, bronşektazi ve solunum yetmezliği tanılarıyla başka bir hastanenin YBÜ'sünden entübe olarak kliniğimiz YBÜ'ye alınmış ve İMV başlanmıştı. Gelişinde alınan solunum örneklerinde üreme olmadı ve önceden başlanan piperasilin-tazobaktam tedavisine devam edildi. Olguda, YBÜ izleminin 20. günü VIP gelişti ve alınan ETA örneğinde tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* üredi. On dört gün süre ile kolistin 3 x 1.000.000 IU IV olarak uygulandı ve kontrol solunum örneklerinde *P.aeruginosa*'nın eradike edildiği görüldü. Ancak olgu, YBÜ izleminin 64. gününde yeni gelişen *P.aeruginosa*'ya bağlı VIP ve sepsis nedeniyle kaybedildi.

Olgu 7: Seksen dokuz yaşında kadın olgu; kifoskolyoz ve solunum yetmezliği tanılarıyla servisten YBÜ'ye alınmıştı. Ampirik olarak levofloksasin başlanan olgunun solunum örneklerinde üreme olmadı. Önce NİMV uygulandı, ardından solunum asidozu kontrol altına alınamadığı için İMV tedavisine başlandı. Yoğun bakım izleminin 28. günü VIP gelişti ve alınan ETA örneğinde tüm antibiyotiklere dirençli *A.baumannii* üredi. Kolistin 3 x 1.000.000 IU IV olarak uygulandı ve kontrol solunum örneklerinde *A.baumannii*'nin eradike edilemediği görüldü. Olgu, tedavinin 8. günü kaybedildi.

Olgu 8: Seksen altı yaşında erkek olgunun, KOAH atağı nedeniyle başvurduğu acil serviste solunum ve kardiyak arrest gelişmiş, uygulanan kardiyopulmoner destek tedaviye yanıt veren olgu, İMV tedavisi için kliniğimiz YBÜ'ye nakledilmişti. Yoğun bakıma gelişinde alınan ETA örneğinde *P.aeruginosa* üredi ve piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. İzleminin 34. günü alınan ETA örneğinde ise, tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* izole edildi. Olguya kolistin 3 x 1.000.000 IU IV olarak uygulandı ve kontrol solunum örneklerinde *P.aeruginosa*'nın eradike edilemediği görüldü. Olgu, YBÜ izleminin 50. gününde kaybedildi.

Olgu 9: Yetmiş dört yaşında erkek olgu; KOAH ve solunum yetmezliği tanılarıyla kliniğimize yatırılmış, izleminde önce serviste NİMV, ardından tedavi başarısızlığı nedeniyle YBÜ'ye alınarak İMV uygulanmıştı. Hastaneye yatışında, geniş spektrumlu antibiyotik ve sistemik kortikosteroid kullanım öyküsü nedeniyle sefoperazon-sulbaktam başlandı. İki kez reentübasyon yapılan olgunun izleminin 36. günü alınan ETA örneğinde, tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* izole edildi. Kolistin 3 x 2.000.000 IU IV olarak uygulandı ve tedaviye 14 gün devam edildi. Tedavinin son gününde, nefrotoksite nedeniyle kreatinin yükselmesi izlendi. Kontrol solunum örneklemelerinde *P.aeruginosa*'nın eradike edildiği görüldü. İzleminde trakeotomi açılan olgu, 55. gününde ev tipi ventilatör ile taburcu edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olgular (6 erkek, 3 kadın; yaş ortalaması 75.8 ± 9.4 yıl) bir arada değerlendirildiğinde, olguların tümünün YBÜ'ye başka bir hastaneden ya da klinikten kabul edildiği görülmüştür. Olguların YBÜ'ye geliş verileri Tablo I'de, VIP saptanma anındaki klinik ve laboratuvar verileri Tablo II'de, izlem verileri ise Tablo III'te özetlenmiştir. Tüm antibiyotiklere dirençli VIP düşünüldüğü zaman, olguların tümünün akciğer grafiplerinde pnömonik infiltrasyon saptanmış, 5 olguda plevral sıvının da bulunduğu görül-

Tablo I. Olguların Yoğun Bakım Ünitesine Geliş Verileri

Olgu no	Yaş/ Cinsiyet	Yatış tanısı	Son 1 ayda hastanede yatış	Son 1 ayda antibiyotik tedavisi	Yatış PaO ₂ / FiO ₂	Yatış APACHE II	Yatış Solunum örneği kültür	Yatış tedavisi
1	86/E	KOAH TKP	Yok	Sefuroksim	214	30	MRSA	Pip-Tazo + Teikoplanin
2	75/K	HKP	Var	-	256	31	MRSA	Sef-Sul + Linezolid
3	72/K	HKP AML	Var	Karbapenem	232	33	Üreme yok	Mer + Van
4	61/E	Akciğer karsinomu	Yok	-	428	10	Üreme yok	Pip-Tazo
5	67/E	TB KOAH	Var	-	230	25	<i>P.aeruginosa</i>	Sefuroksim
6	72/E	KOAH Bronşektazi	Var	Pip-Tazo	200	24	Üreme yok	Pip-Tazo
7	89/K	Kifoskolyoz	Var	-	135	30	Üreme yok	Levofloksasin
8	86/E	KOAH	Yok	-	225	25	<i>P.aeruginosa</i>	Pip-Tazo
9	74/E	KOAH	Yok	Sefuroksim	200	20	Flora	Sef-Sul

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, TKP: Toplum kökenli pnömoni, HKP: Hastane kökenli pnömoni, Pip-Tazo: Piperasilin-tazobaktam, Sef-Sul: Sefoperazon-sulbaktam, Mer: Meropenem, Van: Vankomisin, AML: Akut miyelositer lösemi, TB: Tüberküloz, APACHE II: Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation II, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*.

Tablo II. Olguların Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tanısı Konulduğundaki Klinik ve Laboratuvar Verileri

Parametreler	Ortalama ± SD	Alt-üst sınırlar
Ateş (°C)	37.4 ± 0.4	36.8-38.0
Lökosit (/mm ³)	12327 ± 4181	5900-18400
CRP (mg/dl)	10.0 ± 11.9	2.0-40.3
CPIS	6.4 ± 1.4	4-9
Kreatinin (mg/dl)	0.8 ± 0.4	0.4-1.7
VİP gelişme süresi (gün)	26.6 ± 12.4	8-45
YBÜ'de kalış süresi (gün)	54.2 ± 25.7	16-108

CRP: C-reaktif protein, CPIS: Clinical pulmonary infection score, VİP: Ventilatörle ilişkili pnömoni, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

müştür. Tüm antibiyotiklere dirençli etken olarak; 5 olguda *A.baumannii*, 4 olguda *P.aeruginosa* izole edilmiştir. Kolistin tedavisi süresince; tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen, bir olguda cilt toksisitesi olarak değerlendirilen maküler deri döküntüleri ve bir olguda da

Tablo III. Olguların İzlem Verileri

Olgu No	Sistemik			VİP		VİP etkeni	Eradikasyon	YBÜ süresi (gün)	Mortalite
	Trakeotomi	KS	FOB	günü	CPIS				
1	E	H	E	45	4	<i>A.baumannii</i>	H	62	E
2	H	H	E	10	5	<i>A.baumannii</i>	E	34	E
3	E	E	E	23	7	<i>P.aeruginosa</i>	E	62	E
4	H	E	E	8	9	<i>A.baumannii</i>	E	23	H
5	H	E	H	35	6	<i>A.baumannii</i>	E	108	H
6	E	H	H	20	7	<i>P.aeruginosa</i>	E	64	E
7	E	E	H	28	7	<i>A.baumannii</i>	H	37	E
8	E	E	H	34	7	<i>P.aeruginosa</i>	H	50	E
9	H	E	H	36	6	<i>P.aeruginosa</i>	E	55	H

E: Evet; H: Hayır, KS: Kortikosteroid, FOB: Fiberoptik bronkoskopi, VİP: Ventilatörle ilişkili pnömoni, CPIS: Clinical pulmonary infection score, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

nefrotoksisite saptanmıştır. Kolistin tedavisi ile 9 olgunun 6'sında mikrobiyolojik olarak eradikasyon sağlanmıştır. İzlemde, 6 olgu kaybedilmiştir. Bu 6 olgunun 3'ünde, tüm antibiyotiklere dirençli *A.baumannii* (n= 2) ve *P.aeruginosa* (n= 1) enfeksiyonları eradike edilememiştir. Diğer 3 olgu ise, kolistin tedavisine yanıt alınmasına karşın, YBÜ izleminde gelişen diğer enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

IV kolistin tedavisi ile YBÜ'de izlediğimiz tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* ya da *A.baumannii*'nin neden olduğu 9 VİP olgusunun 6'sında bakteri eradikasyonu sağlanabilmiştir. Literatüre dayanarak kurtarıcı tedavi olarak kullanılan IV kolistin, bu olgu grubunda güvenli ve etkin bulunmuştur. Ancak bakteriyolojik eradikasyon sağlanan olgularda, uzayan YBÜ süreleri nedeniyle gelişen farklı hastane kökenli enfeksiyonlar ve yandaş hastalıklar, sağkalım oranlarını anlamlı olarak etkilemiştir.

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz, sık ve uzun süre kullanılması, dirençli mikroorganizmaların artışına neden olmaktadır. Dirençli gram-negatif mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen hastane enfeksiyonları, YBÜ'lerin en önemli sorunlarından birisidir. Kollef ve arkadaşları¹³, yoğun bakım olgularında uygun antibiyotik tedavisiyle %12.2 olan mortalite oranının, uygun olmayan antibiyotik kullanımı ile %52.1'ye çıktığını bildirmişlerdir. Çoklu ilaç direnci geliştirebilme özelliğine sahip *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türleri, hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açmaktadır. Bu tip enfeksiyonların tedavisinde yüksek dozda ilaç kullanımı, uzun süreli infüzyon uygulaması ve eski antibiyotiklerin yeniden kullanıma sokulması, bazı alternatif yöntemlerdir. Yeniden kullanıma giren eski antibiyotiklerin başında, kolistin (polimiksin E) gelmektedir. Parenteral kolistin; "colistimethate sodium" içeren iki ticari formda (Colomycin, Coly-Mycin), 4-6 mg/kg veya 2.5-5 mg/kg dozlarında, günde 2-4 kez IV infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Bunun yanında, 8-12 saatte bir 1-2 MU olarak kullanılan nebülize formu da bulunmaktadır. Ko-

listinin başta beta-laktamlar olmak üzere diğer antibiyotiklerle kombine kullanımı konusunda henüz yeterli veri bulunmamaktadır¹⁴. Yedi olguluk bir seride, tüm ilaçlara dirençli gram-negatif YBÜ enfeksiyonlarında, kolistin ve beta-laktam antibiyotik kombinasyonlarının tedavi sonuçları incelenmiş, 4 olguda mikrobiyolojik eradikasyonun sağlandığı görülmüştür¹⁵. *P.aeruginosa* ya da *A.baumannii*'nin neden olduğu 61 VIP atağının incelendiği bir çalışmada, olguların 30'unda karbapeneme duyarlı izolat saptanırken, 31'inde sadece kolistine duyarlı izolat bulunmuştur¹⁶. Çoğunluğunu VIP olgularının oluşturduğu 43 çoklu antibiyotik dirençli *P.aeruginosa* ya da *A.baumannii*'nin neden olduğu yoğun bakım enfeksiyonlarında, bakterilerin sadece kolistine duyarlı olduğu görülmüş ve IV kolistin tedavisi ile %67.4 oranında eradikasyon sağlanabilmiştir¹⁷. Çalışmamızda ise, 9 olgunun 6'sında IV kolistin tedavisiyle bakteri eradikasyonu elde edilmiştir. Garnacho-Montero ve arkadaşlarının¹⁸ *A.baumannii*'nin neden olduğu sadece kolistine duyarlı VIP olgularını incelenildiği çalışmada, kolistin tedavisiyle %57 oranında klinik iyileşme sağlanmıştır. Bizim olgularımızdan ise sadece 3'ü YBÜ'den taburcu edilebilmiş, eksitus olan olgulardan 2'si tüm antibiyotiklere dirençli *A.baumannii*, biri ise tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* enfeksiyonu nedeniyle kaybedilmiştir.

Kistik fibrozisli olgular dışında, kolistinin inhalasyon yoluyla kullanımı konusunda henüz yeterli deneyim yoktur¹⁴. Çoklu antibiyotik dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'nin neden olduğu 21 hastane kökenli pnömoni olgusunun tedavisinde kolistinin nebülize formu kullanılmış ve %87 mikrobiyolojik, %57 klinik yanıt elde edilmiştir. Nebülize kolistin tedavisinin, çoklu antibiyotik dirençli gram-negatif hastane kökenli pnömonide, etkin ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir¹⁹. Yarıya sadece kolistine duyarlı 60 çoklu antibiyotik dirençli gram-negatif VIP olgusunda da, inhalasyon şeklinde kolistin kullanılmıştır²⁰. Olguların %57'sine eş zamanlı parenteral kolistin veya diğer antibakteriyel ilaçlar verilmiştir. Inhalasyon şeklinde kolistin kullanımına bağlı yan etki saptanmamış; ancak bu formun kullanımı için daha fazla kontrollü çalışma yapılması gerektiği ifade edilmiştir²⁰. Çalışma grubumuzda, hiçbir olguya inhalasyon şeklinde kolistin uygulanmamıştır.

Kolistinin IV kullanımı ile, nefrotoksisite, nörotoksisite ve cilt toksisitesi görülebilmektedir. Ancak yeni literatürlerde bu etkiler, görece olarak daha az bildirilmektedir²¹. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, çoğunluğunu pnömoni veya trakeobronşitin oluşturduğu çoklu antibiyotik dirençli gram-negatif basil enfeksiyonlarında IV kolistin, ortalama 4.4 mg/kg dozunda ve 20 gün kullanılmıştır²². Aminoglikozid kombinasyonuna rağmen, çoğunda önceden böbrek yetmezliği bulunan olguların sadece %10.9'unda nefrotoksisite gelişmiştir. Bizim çalışmamızda, olguların birinde nefrotoksisite, birinde ise cilt toksisitesi saptanmış, hiçbir olguda nörotoksisite bulgusuna rastlanmamıştır.

Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında kolistin duyarlılık testlerinin yapılamaması ve olgu sayısının az olması, çalışmamızı kısıtlayan nedenlerdir. Sonuç olarak, yoğun bakımlarda artan tanı ve tedavi olanaklarına rağmen, çok ilaca dirençli mikroorganizmalar ile gelişen hastane enfeksiyonları halen en önemli mortalite nedenidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla, bu enfeksiyonlarla mücadelede kullanabileceğimiz antibiyotiklerden bi-

rinin kolistin olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da, tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'nin neden olduğu VIP olgularının üçte ikisinde, kolistin ile mikrobiyolojik yanıt sağlanmış, kolistin güvenli ve etkin bir antibiyotik olduğu görüşüne varılmıştır. Özellikle tüm antibiyotiklere dirençli gram-negatif bakterilerle oluşan hastane kökenli pnömonilerde kolistin etkinliğini değerlendiren, yüksek olgu sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146-55.
6. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244: 379-86.
7. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 402-6.
8. Catchpole CR, Andrews JM, Brenwald N, Wise R. A reassessment of the in-vitro activity of colistin sulphomethate sodium. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 255-60.
9. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 101-6.
10. Ciofu O, Fussing V, Bagge N, Koch C, Hoiby N. Characterization of paired mucoid/non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Danish cystic fibrosis patients: antibiotic resistance, beta-lactamase activity and RiboPrinting. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 391-6.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15. Informational Supplement, M100-S15, 2005. CLSI/NCCLS, Wayne, PA.
12. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1121-9.
13. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-74.
14. Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 589-601.
15. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 24.
16. Rios FG, Luna CM, Maskin B, et al. Ventilator-associated pneumonia due to colistin susceptible-only microorganisms. *Eur Respir J* 2007; 30: 307-13.
17. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 115-21.

18. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis 2003; 36: 1111-8.
19. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2005; 41: 754-7.
20. Michalopoulos A, Fotakis D, Vartzili S, et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant gram-negative bacteria: a prospective study. Respir Med 2008; 102: 407-12.
21. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. Crit Care 2006; 10: R27.
22. Pintado V, San Miguel LG, Grill F, et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. J Infect 2008; 56: 185-90.