
Gram-Negatif Mikroorganizmaların Etken Olduğu Ventilatörle İlişkili Pnömonide İmipenem-Silastatin/Amikasin ile Tikarsilin-Klavulanik Asit/Amikasin Tedavilerinin Karşılaştırılması

Ahmet ELALDI*, Canan AĞALAR**, Tuna DEMİRDAL***,
Murat SAYIN*, Rüçhan TÜRKYILMAZ*

* S.B. Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, ANKARA

** Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, KIRIKKALE

*** Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, AFYON

ÖZET

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP) yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde sık görülen enfeksiyondur. Bu çalışma, Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Ocak 1997-Ocak 2000 tarihleri arasında reanimasyon ve acil yoğun bakımdaki hastalarda yapıldı. Prospektif ve randomize olarak planlanan tikarsilin/klavulanik asit (4 x 3.1 g) ve amikasin (1 x 1 g) kombinasyonu ile imipenem-silastatin (4 x 500 mg) ve amikasin (1 x 1 g) kombinasyonları gram-negatif mikroorganizmaların etken olduğu 35 ventilatör ilişkili pnömonili erişkin hastaya uygulanarak karşılaştırıldı. Her iki grup arasında risk faktörlerinin yüzde dağılımı ve mortalite oranları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$). Çalışmamızda şiddetli pnömonisi olan hastalarda her iki antibiyotik kombinasyonu bakteriyel eradikasyon ve klinik cevap olarak benzer etkinlikte bulundu.

Anahtar Kelimeler: Ventilatörle ilişkili pnömoni, Yoğun bakım ünitesi, Tedavi

SUMMARY

Treatment of Ventilator-Associated Gram-Negative Pneumonia with Imipenem-Cilastatin/Amikacin Versus Ticarcillin-Clavulanate/Amikacin

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a common nosocomial infection in the intensive care unit (ICU). This study was performed in the Reanimation and Emergency ICUs of the Ankara Dışkapı Education and Research Hospital between January 1997 and January 2000. In a randomized, prospective trial, we compared imipenem-cilastatin (500 mg four times a day) + amikacin (1 g single dose a day) with ticarcillin/clavulanate (3.1 g four times a day) + amikacin (1 g single dose a day) for the treatment of VAP in 35 adult ICU patients. In this study, there was no statistically significant difference between the mortality rates and risk factors of the group I patients and group II patients ($p > 0.05$). Our results demonstrate that in patients with VAP, there is no significant difference between combination therapy with ticarcillin-clavulanate/amikacin and imipenem-cilastatin/amikacin in terms of bacteriological eradication and clinical response.

Key Words: Ventilator-associated pneumonia, Intensive care units, Therapy

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde kazanılan enfeksiyonlar önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Antibiyotiklere karşı gelişen çoklu dirençler, tedavide güçlük gibi sebepler bu enfeksiyonların prognozunu daha da ağırlaştırmaktadır. Tüm dünyada ve Türkiye'de nozokomiyal pnömoniler, hastane enfeksiyonları arasında üniter sistem enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada yer almaktadır^[1,2]. Nozokomiyal pnömoni insidansı bölgelere ve hastanelere göre farklılık göstermekte, yapılan çalışmalarda %0.5-2 arasında değişmektedir^[3].

Yoğun bakımda ve mekanik ventilasyonda kalış süresinin uzaması nozokomiyal pnömoni için en önemli risk faktörleridir^[4]. Buna bağlı olarak YBÜ'lerde nozokomiyal pnömoni oranı %27-47 arasındadır ve mortalite de %30-70 oranına kadar çıkabilmektedir^[5]. Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) yapay solunum desteği uygulanan hastalarda ortaya çıkan enfeksiyondur ve nozokomiyal pnömoninin alt grubudur^[6]. YBÜ'lerde antimikrobiyallerin yoğun kullanılması dirençli bakteriyel enfeksiyonların ortaya çıkışına zemin hazırlamakta, morbidite ve hastanede kalış sürelerinde artışa yol açmaktadır^[1,7]. Bu çalışmada, gram-negatif bakterilerin etken olduğu VİP olgularında iki farklı antibiyotik rejiminin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışma, S.B. Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01 Ocak 1997-01 Ocak 2000 tarihleri arasındaki üç yıllık periyotta yapıldı. Reanimasyon ve acil YBÜ'lerde yatan, nozokomiyal pnömoni geliştiği saptanan, yaşları 18 ve üzerindeki 35 yetişkin hasta çalışmaya alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı; birinci gruba imipenem/silastatin + amikasin, ikinci gruba tikarsilin/klavulanik asit + amikasin tedavileri verildi. Olgular, randomize seçilerek her iki grupta farklı tedavi rejimlerinin etkinliği araştırıldı.

YBÜ'de yatan tüm hastaların, günde iki kez aynı (İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji) doktor tarafından fizik muayeneleri yapıldı. Gerekli görüldüğünde akciğer grafileri çekildi. Nozokomiyal pnömoni teşhisi konulurken aşağıdaki kriterler göz önünde bulunduruldu: Yüksek ateş, lökositoz gibi enfeksiyona ilişkin bulguları veya solunum sistemine ait yakınmaları olan ve pnömoniden kuşku edilen hastalarda;

1. Akciğer muayenesinde, ral veya matite saptanması, yeni ortaya çıkan pürülan balgam veya balgamın karakterinin değişmesi,
2. Lökositoz varlığı,
3. Derin transtrakeal aspirattan etkenin izolasyonu,

4. Akciğer radyografik incelenmesinde yeni ve ilerleyici infiltrat, konsolidasyon, kavite veya plevral efüzyon saptanması durumunda nozokomiyal pnömoni tanısı kondu^[8-10].

Şiddetli nozokomiyal pnömoni tanısı Amerikan Toraks Derneği (ATS)'nin önerilerine göre, YBÜ'de olma, solunum yetmezliği, hızlı radyolojik ilerleme, multilober tutulum, hipotansiyon ve son organ yetmezliği ile seyreden ciddi sepsis bulguları, şok, diyaliz gerektiren akut renal yetmezlik, dört saatten fazla vazopressör ihtiyacı, idrarın saatte 20 mL'nin altında olması kriterleri göz önüne alınarak kondu^[8].

Günde iki kez yapılan vizitelerde, nozokomiyal enfeksiyonu olduğu düşünülen hastalardan kan, derin transtrakeal aspirat ve idrar kültürleri alındı. Kan kültürleri bifazik Brain-Heart infüzyon besiyerine (Oxoid, Diomed, İngiltere) ekildi. Steril kateter ile alınan transtrakeal aspirat materyali, kateterin ucu steril bistüri ile kesilerek vortekslenildi ve steril serum fizyolojik sıvısından alınan 100 µL'lik örnek %5'lik kanlı agar (Oxoid, Diomed, İngiltere) ve "Eosine Methylene Blue (EMB)", (Oxoid, Diomed, İngiltere) besiyerlerine ekildi, 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Üreme saptanan petriyelerden preparat hazırlandı ve Gram boyama yöntemi ile boyandı. Bakteriyel identifikasyon standart yöntemler kullanılarak yapıldı^[11]. Antibiyotik duyarlılık testleri modifiye Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile "Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, NCCLS)" önerilerine göre yapıldı^[12].

Nozokomiyal pnömoni tanısı alan tüm hastaların risk faktörleri, hastanede yatış ve yoğun bakımda kalış süreleri, klinik bulguları ve laboratuvar sonuçları ayrı ayrı kaydedildi.

Birinci gruba imipenem/silastatin 4 x 500 mg intravenöz (IV) + amikasin 1 x 1 g IV; ikinci gruba ise tikarsilin/klavulanik asit 4 x 3.1 g IV + amikasin 1 x 1 g IV, 21 gün süreyle uygulandı.

Çalışmaya alınan 35 hastanın "Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II" skorları tedavinin 1., 3., 7., 14. ve 21. günlerinde hesaplandı ve kaydedildi.

Tedaviye yanıt aşağıdaki kriterlere göre değerlendirildi:

- Ateşin düştüğü gün,
- Lökosit sayısının düşmesi,
- Fizik muayene bulgularında düzelleme,
- PA akciğer grafi bulgularında gerileme veya düzelleme,

• Tedavi sonu trakeal aspirat kültürlerinde üreme olmaması.

İstatistiksel analizlerde iki grubun ortalamaları parametrik verilerde Student-t, nonparametrik verilerde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İki grup oranının karşılaştırılmasında ise Fischer'in exact testi veya ki-kare kullanıldı, $p < 0.05$ olduğunda anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada 22'si erkek, 13'ü kadın olmak üzere toplam 35 hasta çalışmaya alındı. Birinci gruptan (imipenem/silastatin + amikasin) 19 hasta, ikinci gruptan (tikarsilin/klavulanik asit + amikasin) ise 16 hasta çalışmaya alındı. Birinci grubun yaşları 23-77 yıl (ortalama: 50.3 ± 18.83), yedisi kadın, 12'si erkek olup, ikinci grubun ise yaşları 21-74 yıl (ortalama: 46.3 ± 15.02), altısı kadın, 10'u erkek hastalardan oluşmaktaydı.

Derin transtrakeal aspirat kültür sonuçlarına göre en çok izole edilen mikroorganizma her iki grupta sırasıyla %68.4 ($n=13$) ve %68.7 ($n=11$) ile *Pseudomonas* spp. oldu, aradaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$). İzole edilen mikroorganizmalar Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki grupta, derin transtrakeal aspirat kültürü sonuçlarına göre başlanılan tedavi kombinasyonları etken mikroorganizmaya karşı duyarlı olarak saptandı.

Gruplar arasında hastanede yatış günü, yoğun bakımda infeksiyon çıkış günü, mekanik ventilasyon uygulanma süreleri açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$). Çekilen akciğer grafilerinde infeksiyonu destekleyen bulgular birinci grupta %78.9, ikinci grupta ise %81.2 oranında saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p > 0.05$). Her iki grup hastada lökosit sayısı ve fizik muayene bulguları açısından da fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 1. Trakeal aspirat kültür sonuçları

| Etken mikroorganizma | I. Grup (n= 19) | | II. Grup (n= 16) | |
|---------------------------|-----------------|------|------------------|------|
| | Sayı | % | Sayı | % |
| • <i>Pseudomonas</i> spp. | 13 | 68.4 | 11 | 68.7 |
| • <i>Klebsiella</i> spp. | 2 | 10.5 | 2 | 12.5 |
| • <i>Acinetobacter</i> | 2 | 10.5 | 1 | 6.2 |
| • <i>Escherichia coli</i> | 1 | 5.2 | 1 | 6.2 |
| • <i>Enterobacter</i> | 1 | 5.2 | 1 | 6.2 |

Tablo 2. Nozokomiyal pnömoni gelişen I. ve II. grup hastaların klinik bulguları

| | Grup I | Grup II |
|--|------------|---------|
| • Hasta sayısı (n) | 19 | 16 |
| • Yaş (ortalama) | 50.3 | 46.3 |
| • Cinsiyet (erkek/kadın) | 12/7 | 10/6 |
| • Hastanede yatış süresi (ortalama gün) | 33.6 | 30.5 |
| • Yoğun bakım yatış süresi (ortalama gün) | 28.5 | 28.1 |
| • Yoğun bakım infeksiyonları çıkış günü (ortalama) | 5.4 | 5.8 |
| • Ventilasyon uygulanma süresi (ortalama gün) | 21.5 | 19.8 |
| • Ateş ($^{\circ}\text{C}$) (ortalama) | 37.3 | 38.1 |
| • Tansiyon arteriyel (mmHg) (ortalama) | 117.3/67.3 | 114/65 |
| • Nabız (atım/dakika) | 91.2 | 86.8 |
| • Solunum sayısı (ortalama dakika) | 17.7 | 21.1 |
| • Lökosit sayısı (mm^3) (ortalama) | 17.989 | 22.293 |
| • İnfiltratif akciğer grafi bulguları (ortalama %) | 78.9 | 81.2 |

Hastalarda tüm genel risk faktörlerinin varlığı göz önüne alındığı zaman, her iki gruptaki hastalar şiddetli nozokomiyal pnömoni olarak değerlendirildi. Risk faktörlerinin en önemlilerinden biri olan 60 yaşın üzerinde olma ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) varlığı birinci grupta %36.8 iken, ikinci grupta %31.2 oranında görüldü. Ventilasyon süresinin 48 saatten uzun olması, şiddetli nozokomiyal pnömoni, nazogastrik tüp uygulanması, reentübasyon uygulamaları her iki grupta da %100 oranında saptandı. Kafa travmalı hasta birinci gruptakilerin %10.5'ini kapsarken, ikinci gruptakilerin %6.2'sini oluşturmaktadır. H_2 -reseptör blokleri kullanımı birinci grupta %5.2 iken, ikinci grupta %6.2 olmuştur. KOAH varlığı, önceden antibiyotik kullanımı, geçirilmiş cerrahi girişim, H_2 -reseptör blokleri kullanımı, cinsiyet farkı ve kafa travması varlığının mortaliteye etkisi araştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$). Her iki grup için de risk faktörlerinin dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirisine risk faktörlerinden kabul edilen bronkoskopi işleminin uygulanmadığı saptandı.

Her iki grubun 1., 3., 7., 14. ve 21. günlerdeki ortalama APACHE II skorları incelendiğinde aralarında fark bulunmadı ($p > 0.05$). Ölen ve sağ kalan tüm hastaların ortalama APACHE II skorları

Tablo 3. Hastalarda risk faktörlerinin dağılımı (%)

| | I. Grup (n= 19) | | II. Grup (n= 16) | |
|---|--------------------|------|---------------------|------|
| | Sayı | % | Sayı | % |
| • > 60 yaş | 7 | 36.8 | 5 | 31.2 |
| • KOAH | 7 | 36.8 | 5 | 31.2 |
| • Ventilasyon > 2 gün | 19 | 100 | 16 | 100 |
| • Hastalığın derecesi (şiddetli) | 19 | 100 | 16 | 100 |
| • Kafa travması | 2 | 10.5 | 2 | 6.2 |
| • H ₂ -reseptör bloker kullanımı | 1 | 5.2 | 2 | 6.2 |
| • Reentübasyon | 19 | 100 | 16 | 100 |
| • Geçirilmiş cerrahi | 2 | 10.5 | 3 | 18.7 |
| • Önceden antibiyotik kullanımı | 3 | 15.7 | 3 | 18.7 |
| • NG takılması | 19 | 100 | 16 | 100 |

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, NG: Nazogastrik.

Tablo 4. Ölen ve sağ kalan hastalarda APACHE II skorları

| APACHE II | Tedavi sonucu | Sayı | Ortalama |
|--------------------|---------------|------|------------|
| • Birinci gün | Ölen | 19 | 20.4 ± 3.5 |
| | Sağ kalan | 16 | 18.9 ± 4.7 |
| • Üçüncü gün | Ölen | 19 | 19.8 ± 4 |
| | Sağ kalan | 16 | 15.2 ± 5.3 |
| • Yedinci gün | Ölen | 19 | 19.7 ± 4.3 |
| | Sağ kalan | 16 | 12.9 ± 4.5 |
| • Ondördüncü gün | Ölen | 19 | 19.4 ± 4.4 |
| | Sağ kalan | 16 | 10.7 ± 3.7 |
| • Yirmibirinci gün | Ölen | 19 | 19.5 ± 4.4 |
| | Sağ kalan | 16 | 8.8 ± 2.9 |

Tablo 5. Tedaviye yanıt ve ölüm oranları

| | I. Grup | | II. Grup | |
|------------------------|---------|------|----------|------|
| | Sayı | % | Sayı | % |
| • Tedaviye yanıt oranı | 9 | 47.3 | 7 | 43.7 |
| • Mortalite oranı | 10 | 52.6 | 9 | 47.4 |

karşılaştırıldığında, üçüncü günden itibaren saptanan skorlar arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 4).

Çalışmada mortal sonlanan olgularda hastanede yatış günü ortalama 29.3 ± 9.1 gün, sağ kalan olgularda ise ortalama 35.7 ± 23.1 gün olarak bulundu, aradaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$). Yoğun bakımda kalma süresi mortal olgularda ortalama 27.8 ± 7.4 gün, sağ kalan olgularda 29.1 ± 25.3 gün idi, aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Birinci grupta tedaviye yanıt (ortalama) %47.3 ($n = 9$), ikinci grupta ise (ortalama) %43.7 ($n = 7$) olarak tespit edildi ($p = 1000$). Mortalite oranı, birinci grupta %52.6 ($n = 10$), ikinci grupta ise %47.4 ($n = 9$) idi ve aralarında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$). *Pseudomonas* spp.'ye bağlı mortalite oranı birinci grupta %46.2, ikinci grupta ise %53.8 bulundu, aradaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Nozokomiyal infeksiyonların içinde en sık görülen ikinci infeksiyon olan nozokomiyal pnömoni, mortalite açısından en yüksek orana (%27-33) sahiptir^[13,14]. Mortalite gram-negatif pnömonilerde gram-pozitiflere göre daha yüksektir. Çalışmamızda her iki grupta da en çok izole edilen bakterinin *Pseudomonas aeruginosa* olması Türkiye'de ve yurt dışında yapılan çalışmalarla uyumludur^[15-19]. Patojenin *P. aeruginosa* olduğu durumlarda mortalite daha yüksektir^[20]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde iki grupta mortalite oranları %52.6 ve %47.4 iken, etken *Pseudomonas* olduğunda mortalite oranları %60 ($n = 6$) ve %77.8 ($n = 7$) bulunmuştur.

Ventilasyon uygulanması yoğun bakım hastalarında pnömoni gelişmesi için en önemli risk faktörüdür. Yoğun bakımda beş gün ventilasyon uygulanması ile VİP insidansı %5 artarken, süre 30 güne çıktığında insidans %68'den fazla artmaktadır^[21]. VİP'de KOAH, hastalığın derecesi, kafa travması, reentübasyon, nazogastrik (NG) takılması, H₂-reseptör blokeri kullanımı, geçirilmiş cerrahi operasyon ve uygunsuz antibiyotik kullanımı başlıca temel risk faktörlerini oluşturmaktadır^[22]. Bizim çalışma gruplarımızda bu risk faktörlerinden pnömoninin şiddetli olması, reentübasyon uygulanması ve NG takılması tüm hastalarımızda saptandı. Risk faktörlerinin dağılımı açısından her iki grup arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Stres ülsürlerinin profilaksisi için sükralfat önerilmektedir, çünkü H₂-reseptör blokerleri intragastrik asiditeyi azaltmakta ve bir meta-analiz sonucuna göre pnömoni insidansını sükralfat kullanılan olgularda göre %4 daha fazla arttırmaktadır^[23]. Mortal sonuçlanan olgularda KOAH varlığı, önceden antibiyotik kullanımı,

geçirilmiş cerrahi girişim, H₂-reseptör blokleri kullanımı, cinsiyet farklılığı ve kafa travması varlığının mortaliteye etkisinin istatistiksel olarak saptanmamış olması olgu sayımızın azlığı ile ilişkili olabilir.

İleri yaş (60 yaş ve üzeri) VIP'de mortaliteyi etkileyen bir risk faktörü kabul edilmektedir.^[22,24] Çalışmamızda da 60 yaş ve üzeri 12 olgu saptanmıştır ve bu olguların %75 (n= 9)'i mortal sonuçlanmıştır.

YBÜ'de skorum sistemi, mortalite ve morbidite tahminini, hastaların tanımlanması ve tedavisinin planlanarak izlenmesini kolaylaştırmaktadır. APACHE II skorum sistemi 1985 yılından beri YBÜ'lerde sağkalımın takibinde yaygın olarak kullanılan bir sistemdir.^[25] Bu çalışmada her iki grup arasında ortalama APACHE II skorları açısından fark gözlenmedi. Mortal sonuçlanan ve sağ kalan olgularda 1., 3., 7., 14. ve 21. günlerde ortalama APACHE II skorları karşılaştırıldığında, üçüncü günden itibaren aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuç YBÜ'lerdeki infeksiyonlarda ilk 24 saatten sonraki yüksek APACHE II skorlarının mortaliteyi tahmin etmede daha değerli olduğunu düşündürmektedir.^[26] Nozokomiyal pnömonilerde APACHE II skorunun 16'nın üzerinde olmasının mortalite riskini arttırdığı kabul edilmektedir.^[27,28] Çolpan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ölen tüm hastaların %63'ünde APACHE II skorlarını 10-19 arasında, %27'sinde 20'nin üzerinde bulmuşlardır.^[29] Bu çalışmada da mortal seyreden olgularda ortalama APACHE II skoru üçüncü gün ve sonrasında 19'un üzerinde bulunmuştur.

Çalışmada yoğun bakımda kalma süresi incelendiğinde, ölen ve sağ kalan hastaların arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı. Ancak genel olarak yoğun bakımda kalma süresinin 14 günü geçmesinin nozokomiyal pnömonide mortaliteyi arttırdığı kabul edilmektedir.^[15,21] Çalışmamızda da yoğun bakımda kalma süresi mortal sonuçlanan olgularda bu bilgiyle uyumlu olarak ortalama 27.8 ± 7.4 gün bulundu.

VIP'de mortalite yüksek olduğu için tedaviye ampirik olarak başlanmaktadır. Başlangıçtaki antibiyotik tedavisinin uygunsuz olması mortaliteyi arttıran bir risk faktörüdür.^[3,30] Kültür sonuçları çıkıncaya kadar kullanılacak antibiyotikler olası etkenleri kapsayacak uygunlukta olmalıdır. Zaidi ve arkadaşları YBÜ'deki 113 hastada yaptıkları çalışmada uygunsuz antibiyotik kullanan hastalarda mortalite oranını %87 olarak bulmuşlardır.^[31] Bizim çalışmamızda iki ayrı antibiyotik kombinasyonunun VIP tedavisinde etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada kullandığımız tikarsilin-klavulanik asit *P. aeruginosa*'ya da etkinlik gösteren bir karboksipenisilindir.^[32] VIP tedavisinde, eğer o has-

tanede *P. aeruginosa* suşlarına etkin olduğu biliniyorsa ampirik tedavide karbapenemlere alternatif olarak kullanılabilir. Çalışmamızda tikarsilin-klavulanik asit + amikasin kombinasyonu imipenem-silastatin + amikasin kombinasyonu ile karşılaştırıldığında tedaviye yanıt oranları benzer bulunmuştur. Tikarsilin-klavulanik asitin günlük tedavi maliyeti yaklaşık 68 Amerikan Doları, imipenem-silastatinin ise 132 Amerikan Doları'dır. Maliyet dikkate alındığında ülkemiz için de iyi bir alternatif tedavi seçeneği oluşturmaktadır. Çalışmanın yapıldığı tarihlerde piyasada bulunan tikarsilin-klavulanik asitin bugün ülkemizde satışta olmaması -maliyet ve etkinlik bağlamında- üzücüdür. Gönlüğü ve arkadaşları *P. aeruginosa* suşlarının duyarlılıklarını araştırdıkları çalışmalarında tikarsilin-klavulanik asite %11.2, buna karşılık imipenem-silastatine %21.6 direnç saptamışlardır.^[33] Buisson ve arkadaşları ise piperasilin-tazobaktam + amikasin ve seftazidim + amikasin VIP tedavisinde karşılaştırmışlardır.^[34] Araştırmacılar her iki kombinasyonda bakteriyolojik ve klinik cevap ile mortalite oranlarını benzer bulmuşlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan benzer bir çalışmada da imipenem-silastatin ve siprofloksasin nozokomiyal pnömoni tedavisinde kullanılmış, yazarlar bakteriyolojik eradikasyon ve klinik iyileşme oranları arasında fark saptamamışlardır.^[35] Tüm bu çalışmaların amacı tedavinin başarısı yanında, ekonomik kayıpların engellenmesi ve direnç gelişiminin azaltılmasıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda gram-negatif mikroorganizmaların etken olduğu ventilatörle ilişkili pnömonisi olan ve risk faktörlerinin dağılımı açısından her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmayan olgularda imipenem-silastatin/amikasin ile tikarsilin-klavulanik asit/amikasin tedavilerinde bakteriyel eradikasyon ve klinik cevap olarak benzer etkinlikte bulundu.

KAYNAKLAR

1. Kollef MH. Appropriate empiric antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia: The role of the carbapenems. *Respir Care* 2004;49:1530-41.
2. Alp E, Guven M, Yildiz O, Aygen B, Voss A, Doganay M. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: A prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:1-7.
3. Lynch JP. Hospital-acquired pneumonia. Risk factors, microbiology and treatment. *Chest* 2001;119:373-84.
4. Bowton DL. Nosocomial pneumonia in the ICU—Year 2000 and Beyond. *Chest* 1999;115(Suppl):28-33.
5. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999;27:887-92.

6. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: Its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 2005;50:725-41.
7. Fowler RA, Flavin KE, Barr J, et al. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003;123:835-44.
8. American Thoracic Society (ATS). Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1711-25.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR* 1997; 46:1.
10. Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1995; 16:61-93.
11. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. *Manuel of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington: ASM Press, 1995.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 3rd ed. Approved Standard. Wayne, PA: NCCLS, 1997.
13. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novora A, Gilbert C. Nosocomial pneumoniae in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
14. Gross PA, Antwerpen CV. Nosocomial infections and hospital deaths. *Am J Med* 1983;75:658-62.
15. Rello J, Lorente C, Diaz E, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in ICU patients requiring percutaneous tracheotomy for mechanical ventilation. *Chest* 2003;124:2239-43.
16. Pawar M, Mehta Y, Khurana P, et al. Ventilator-associated pneumonia: Incidence, risk factors, outcome, and microbiology. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:22-8.
17. Esen S, Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: A multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004;36:144-8.
18. Leblebicioglu H, Gunaydin M, Esen S, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: Analysis of data from the last 5 years. *J Chemother* 2002;14:140-6.
19. Yucesoy M, Yulug N, Kocagoz S, et al. Antimicrobial resistance of gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: Comparison to previous three years. *J Chemother* 2000;12:294-8.
20. George DL. Nosocomial pneumonia. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996:175-95.
21. Höffken G, Niederman MS. The importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2002;122:2183-96.
22. Bonten MJM, Kollef MH, Hall JB. Risk factors for ventilator-associated pneumonia: From epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis* 2004;38:1141-9.
23. Messori A, Trippoli S, Vaiani M, et al. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321:1103-6.
24. Kılınc O. Hastane kökenli pnömonide mortaliteyi etkileyen risk faktörleri. Arman D, Uçan ES (editörler). *Hastane Kökenli Pnömoni ve Tedavisi*. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004:21-4.
25. Cho DY, Wang YC. Comparison of the APACHE III, APACHE II and Glasgow Coma Scale in acute head injury for prediction of mortality and functional outcome. *Intensive Care Med* 1997;23:77-84.
26. Yarkin T, Karakurt Z, Altınöz H. Akut solunum yetmezliğinde invaziv mekanik ventilasyon (ilk 54 olgunun analizi). *Toraks Dergisi* 2004;5:177-83.
27. Savaş İ. Hastane kökenli pnömoniler. Numanoglu N, Topçu AW (editörler). *Güncel Bilgiler Işığında Pnömoniler*. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000:59-73.
28. Ceylan E, İtil O, Arı G ve ark. İç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde izlenmiş hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi* 2001;2:6-12.
29. Colpan A, Akinci E, Erbay A, et al. Evaluation of risk factors for mortality in intensive care units: A prospective study from a referral hospital in Turkey. *Am J Infect Control* 2005;33:43-7.
30. Diaz E, Rello J, Valles J. Antibiotic use and the risk of pneumonia: 20 years of studies, but where are we now? *Clin Infect Dis* 2004;38:1409-11.
31. Zaidi M, Osornio JS, Rolon AL, et al. Inadequate therapy and antibiotic resistance. Risk factors for mortality in the intensive care unit. *Arch Med Res* 2002;33:290-4.
32. Chambers HF. Penicillins. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2005:281-93.
33. Gonlugur U, Bakici MZ, Ozdemir L, et al. Retrospective analysis of antibiotic susceptibility patterns of respiratory isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a Turkish University Hospital. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2003;7:1-5.
34. Buisson BC, Sollet JP, Schweich H, et al. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime/amikacin: A multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 1998; 26:346-54.
35. Fink MP, Sdynman DR, Niederman MS, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: Results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:547-57.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Canan AĞALAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

KIRIKKALE

e-mail: agalarc@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 14.06.2005

Kabul Tarihi: 21.05.2006