

**MEKANİK VENTİLYASYON
UYGULANAN HASTALARDA
GELİŞEN NOSOKOMİYAL PNÖMONİ
TEDAVİSİNDE ANTİBAKTERİYAL
İLAÇLAR VE GRANÜLOSİT KOLONİ
STİMÜLAN FAKTÖR
KOMBİNASYONUNUN
KULLANILMASI***

Güniz MEYANCI, Hüseyin ÖZ

Background and Design.- We aimed to search the impacts of granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF), on antibiotherapy clinical and radiologic recovery, in a group of patients without any previous lung pathology but ventilated because of acute respiratory failure, in whom rhG-CSF used as the treatment of nosocomial pneumonia (VAP). The first group (n=16) received 5 µgr/kg/day subcutaneous rhG-CSF as a supplement to antibiotherapy while in the second group (n=13) the sole treatment was antibiotherapy. For each patient studied, the chart is reviewed at the first day of mechanical ventilation and for 8 days after VAP for the following parameters: erythrocyte, leukocyte, granulocyte and platelet counts; SGOT, SGPT, blood urea, creatine; microbiological analyses of transtracheal aspirate, hemocultures and infiltrations shown on chest x-ray, body temperature follow-up hourly. APACHE II scores of patients are also recorded. Statistical comparisons among groups are performed with Mann-Whitney U test.

Results.- The groups did not differ significantly for erythrocyte, platelet counts and blood urea, creatine, SGOT, SGPT (p>0.05). The difference is found to be much more significant according to leukocyte and granulocyte counts in rhG-CSF group, when compared to control group (p<0.001). Comparison of the mean values of body temperature, of two groups, appeared to be statistically significant on behalf of rhG-CSF

* *Anahtar Kelimeler:* Mekanik ventilasyon, Nosokomiyal pnömoni, Granülosit-koloni stimüle edici faktör, Nötrofil; *Key Words:* Mechanical ventilation, Nosocomial pneumonia, Ventilation associated pneumonia, Granulocyte-colony stimulating factor, Neutrophil; *Alındığı Tarih:* 03 Ocak 2000; Uzm. Dr. Güniz Meyancı, Prof. Dr. Hüseyin Öz: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anestezi Anabilim Dalı; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. G. Meyancı, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anestezi Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.

<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2000v31/s2/002a6.htm>

group (p<0,05).

Conclusion.- We conclude, combination of antibacterial agents and rhG-CSF may be beneficial for the treatment of VAP.

Meyancı G, Öz H. The combination of antibacterial therapy and rhG-CSF for the treatment of nosocomial pneumonia occurred during mechanical ventilation. Cerrahpaşa J Med 2000; 31: 94-99.

Günümüzde nosokomiyal enfeksiyonlar ciddi bir halk sağlığı problemi olup, yol açtığı mortalite, morbidite ve maliyet, üzerinde önemle durulması gereken konulardır. Hastaneye yatırılan hastaya tanı ve tedavi amacıyla uygulanan endoskopi, kateterizasyon, biyopsi, mekanik ventilasyon, trakeostomi gibi girişimler hastanın kendi özgün florası yerine hastane florası ile kolonize olmasına yol açar.¹ Nosokomiyal enfeksiyonlar içerisinde pnömoniler %15-18 sıklıkla, üriner sistem enfeksiyonlarından sonra ikinci sırayı almaktadır.² Diğer nosokomiyal enfeksiyonlarda mortalite %1-4 iken, nosokomiyal pnömoni mortalitesi %20-50 arasındadır. Bu pnömoni olgularının ise %30-46'sının yoğun bakım ünitelerinde olduğu görülmektedir.³ Ventilatöre bağlı hastalarda pnömoni insidansı her gün için %1-3 oranında artmaktadır. Bu nedenle akciğer parankim enfeksiyonlarının gelişiminde özellikle uzamış mekanik ventilasyon tedavisinin büyük rolü olduğu düşünülmektedir.³ Mekanik ventilasyon sırasında gelişen pnömonilerin ortaya çıkışında alt hava yollarında oluşan inflamatuvar yanıt çok önemlidir. İnflamatuvar reaksiyonun ortaya konulmasında yeterli sayıda nötrofil hücresi bulunması ve fagositoz, antibakteriyal gibi fonksiyonlarının güçlendirilmesi enfeksiyonun sınırlandırılması açısından da çok önemlidir.^{4,5}

Çalışmamızda, yoğun bakım ünitelerimizde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda gelişen nosokomiyal pnömonilerin tedavisinde, antibakteriyal ilaçlarla rhG-

Tablo I. Kontrol ve rhG-CSF Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Kontrol	rhG-CSF	*p
Yaş (yıl)	31±13,99	37,26±26,44	>0,05
Cins	K=5, E=8	K=7, E=8	>0,05
Ağırlık(kg)	55±22,4	53±24,69	>0,05
APACHE II	20,54±5,65	22,61±4,41	>0,05

*p>0,05 (anlamsız)

CSF kombinasyonu kullanarak, bu kombinasyonun pnömoni tedavisindeki yerini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

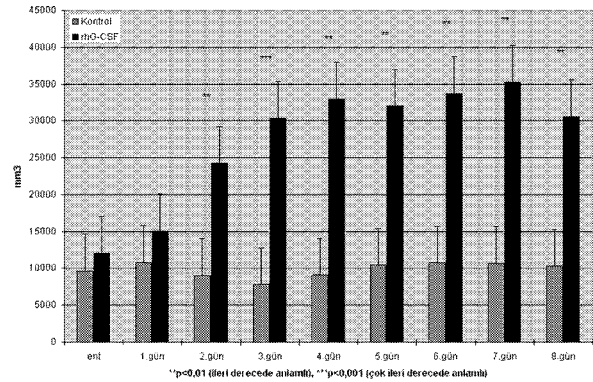
Bu çalışma, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurulundan izin alınarak Anesteziyoloji Anabilim Dalına bağlı Acil Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi görmekte olan hastalarda gerçekleştirildi. Toplam 28 olgu rastlantısal olarak rhG-CSF (n=15) grubu ve kontrol grubu (n=13) olarak ikiye ayrıldı. Olgulara nosokomiyal pnömoni tanısı konulduktan sonra, kültür antibiyogram sonuçlarına göre ilk gruba antibiyotiğe ek olarak 5 µg/kg/gün rhG-CSF subkutan uygulandı. İkinci gruba ise sadece antibiyotik uygulandı.

Olguların hepsinde endotrakeal entübasyon

Tablo II. Kontrol ve rhG-CSF Gruplarının Ortalama Nötrofil Sayıları (/mm³)

	Kontrol	rhG-CSF
ent.	9669±4083	12080±5855
1. gün	10792±5833	15086±6166
2. gün	9007±3475	24233±11628**
3. gün	7807±2915	30353±13982***
4. gün	9053±5120	32960±13839**
5. gün	10430±5923	31980±13332**
6. gün	10738±5820	33680±13977**
7. gün	10700±5656	35260±16352**
8. gün	10330±5509	30560±14731**
Ort.±SD	9836±1031	27354±8427

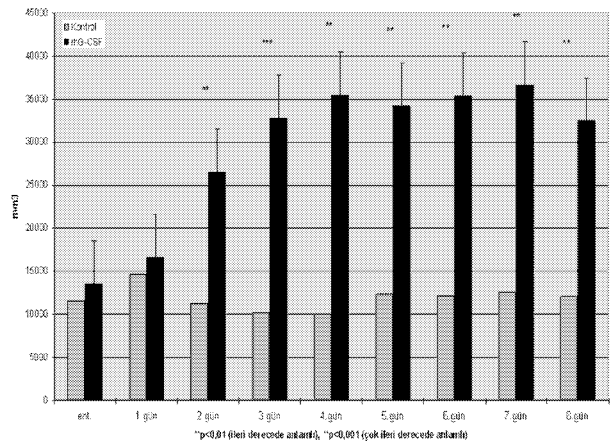
** p<0.01 *** p<0.001

Şekil 1. Kontrol ve rhG-CSF Gruplarının ortalama nötrofil sayılarının karşılaştırılması (/mm³)

ve mekanik ventilasyon uygulanmasının 1. günü ve nosokomiyal pnömoni tanısı konulduktan sonraki 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. günlerde:

- 1- Lökosit, nötrofil tayinleri yapıldı.
- 2- Steril koşullarda elde edilen transtrakeal aspi-rattan hazırlanan preparatların mikrobiyolojik analizleri yapıldı.
- 3- Vücudun 3 ayrı bölgesinden alınan kandan hemokültür'de etkenler arandı.
- 4- Hastaların günlük PA akciğer grafileri ile yeni pnömonik infiltrasyonlar takip edildi.
- 5- Hastaların saatlik vücut ısıları takip edildi.

Hastaların APACHE II skorları değerlendirildi. Pnömoni tanısı koyarken şu kriterleri kullandık: PA akciğer grafisinde yeni veya progresif infiltrasyonlar ve buna eşlik eden en az iki klinik bulgu; ateş (>38,5° C) veya hipotermi (36,5° C), lökositoz (>10000/mm³) veya lökopeni (<4000/mm³), pürülan trakeal sekresyonlar ve bunlara ek olarak trakeal

Şekil 2. Kontrol ve rhG-CSF gruplarının ortalama lökosit sayılarının karşılaştırılması (/mm³)

Tablo III. Kontrol ve rhG-CSF Gruplarının Ortalama Lökosit Sayıları (mm^3)

	Kontrol	rhG-CSF
ent.	11553±4543	13553±5972
1.gün	14653±6574	16606±6328
2.gün	11307±4853	26533±12476**
3.gün	10192±5381	32806±15190***
4.gün	10023±4769	35466±10023**
5.gün	12376±6155	34220±14080**
6.gün	12184±5726	35413±13982**
7.gün	12553±5808	36660±16747**
8.gün	12076±5949	32480±15294**
Ort.±SD	11879±1380	29307±8609

p<0,01 *p<0,001

aspiratların mikrobiyolojik incelenmesinde koloni sayısının >100000'de olması.⁶

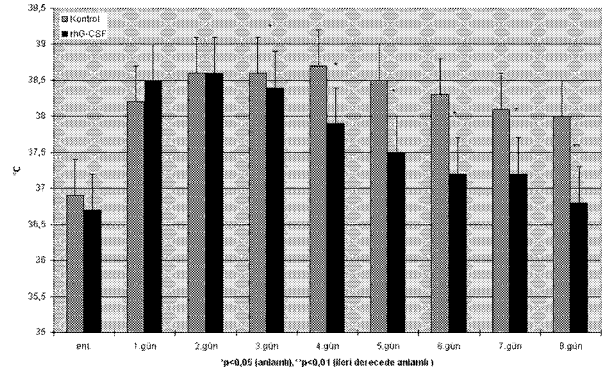
Grupların istatistiki olarak karşılaştırılmasında, her iki grup verileri başlangıç değerlerine göre yüzdeleri alınarak standardize edildikten sonra Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p>0,05$ anlamsız, $p<0,05$ anlamlı, $p<0,01$ ileri derecede anlamlı, $p<0,001$ çok ileri derecede anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Her iki grup yaş, cinsiyet, başlangıç, lökosit, nötrofil, APACHE II skorları istatis-

Tablo IV. Kontrol ve rhG-CSF Gruplarının Ortalama Vücut Isılarının Karşılaştırılması ($^{\circ}\text{C}$)

	Kontrol	rhG-CSF
ent.	36,9±0,4	36,7±0,4
1.gün	38,2±0,3	38,5±0,4
2.gün	38,6±0,7	38,6±0,9
3.gün	38,6±0,7	38,4±0,6*
4.gün	38,7±0,6	37,9±0,7*
5.gün	38,5±0,8	37,5±0,5*
6.gün	38,3±0,6	37,2±0,5*
7.gün	38,1±0,6	37,2±0,6*
8.gün	38±0,6	36,8±0,7**
Ort.±SD	38,2±0,54	37,6±0,73

Şekil 3. Kontrol ve rhG-CSF gruplarının ortalama vücut ısılarının karşılaştırılması ($^{\circ}\text{C}$)

tiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır.

rhG-CSF grubu, 10 olgu kafa travması, 2 olgu hipertansif ensefalopati, 2 olgu intrase-rebral kanama, 1 olgu eklampsi tanısı ile tedavi görmekte olan, 7'si kadın, 8'i erkek toplam 15 olgudan oluşmaktadır. Kontrol grubu, 9 olgu kafa travması, 3 olgu hipertansif ensefalopati, 1 olgu nöropati tanısı ile tedavi görmekte olan 5'i kadın, 8'i erkek toplam 13 olgudan oluşmaktadır.

Gruplar arası nötrofil (Tablo II, Şekil 1) ve lökosit (Tablo III, Şekil 2) sayılarının karşılaştırılmasında çalışmanın 2. gününde ileri derecede anlamlı ($p<0,01$), 3. gününde çok ileri derecede anlamlı ($p<0,001$), 4.5.6.7.8.günlerde ise ileri derecede anlamlı artışlar bulunmuştur ($p<0,01$).

Her iki grubun başlangıçtaki ortalama vücut ısıları arasında istatistiki olarak anlamlı fark olmamasına rağmen, 3.4.5.6.günlerde vücut ısıları arasında rhG-CSF grubu lehine düşüş vardır ve istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0,05$), (Tablo IV, Şekil 3).

TARTIŞMA

Nötrofiller, enfeksiyonlarda bakterilere karşı vücudun başlıca savunma araçlarıdır. rhG-CSF'in nötrofillerin sayısı ve fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri

vardır.^{7,8} Bunlar:

- 1- Hematopoetik bozukluğun düzeltilmesi,
- 2- Tekrarlayıcı enfeksiyonlarda bağışıklık sisteminin desteklenmesi,
- 3- Malign hastalıklar, (primer efektör hücrelerin yapımını arttırarak fonksiyonlarını sti-müle eder).

Çalışmamızda, radyolojik, mikrobiyolojik ve klinik olarak nosokomiyal pnömoni tanısı konulan olgulara, antimikrobiyal ilaçlara ek olarak 5 µg/kg/gün subkutan rhG-CSF (*Neupogen-Roche*) uyguladık ve bu faktörün tedavideki yerini araştırdık.

Wyatt ve ark,⁹ tavşanlar üzerine yaptıkları çalışmada transtrakeal "*Pasteurella multocida*" inokülasyonu ile pnömoni meydana getirmişler ve tedavide bir gruba rhG-CSF (5 µg/kg, sc) ile Penisillin-G kombinasyonunu 5 gün süre ile uygulamışlardır. Kontrol grubuna ise sadece Penisillin-G uygulamışlardır. Sonuçta, kontrol grubundaki tavşanlarda 6.günde septik ölüm gerçekleştiğini görmüşlerdir. rhG-CSF uygulanan grupta ise 4.günde anlamlı lökositoz olduğunu ve tedavi başlangıcından sonraki ilk 24 saatte iyileşme belirtilerinin ortaya çıktığının saptamışlardır. Clark ve ark,¹⁰ sağlıklı maymunlara değişik dozlarda günde iki kez sc rhG-CSF uygulamışlar ve sonuç olarak hematopoetinde yükselme olduğunu saptamışlardır. Yaptıkları nötrofil analizlerinde ise fagositik aktivitede artma olduğunu göstermişlerdir. Dascher ve ark,¹¹ sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmalarda değişik dozlarda seftazidim ve rhG-CSF (0,3 µg/ kg/ gün) uygulamışlardır. Sonuçta, bu kombinasyonun polimorf nüveli lökositlerin antibakteriyal aktivitesi ile antibakteriyal ilaçlar arasında istatistiki olarak ileri derecede anlamlı sinerjik etki olduğunu göstermişlerdir. Toyoma¹² ise nötropenik 26 olguda yaptıkları çalışma sonucu enfeksiyon tedavisinde ampirik tedavi yerine üçlü ilaç tedavisini yani sulbaktam/sefaperazon, piperasillin

ve rhG-CSF'yi kullanmışlar ve rhG-CSF grubunda tedavinin başlangıcında 38.6±0.8°C olan vücut ısısının, tedavinin 4. gününde 37.1±0.5°C'e, kontrol grubunda ise tedavinin başlangıcında 39±0.5°C olan vücut ısısının, tedavinin 4.gününde 37.8±1.0°C'e düştüğünü saptamışlardır. İki grup arasındaki vücut ısısındaki bu farklı düşüşün istatistiki olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Wunderink ve ark,¹³ pnömoniye bağlı şiddetli sepsis gelişen 18 olguda çift kör yaptıkları çalışmada, bir gruba 5 gün boyunca antibiyoterapiye ek olarak 300 mg/gün iv rhG-CSF uygulamışlar ve bu grupta mortaliteyi ilk 15 gün için %17, 25 gün için %25 bulmuşlardır. Kontrol grubunda (sadece antibiyotik uygulanan grup) ise ilk 15 günde mortalite %67 iken 25'inci günde de sonuç değişmemiş yine %67 olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre şiddetli pnömoni gelişen sepsis olgularında rhG-CSF uygulanması önerilmektedir.

Çalışmamızda, mekanik ventilasyon uyguladığımız 28 olguda gelişen nosokomiyal pnömoni tedavisinde, kültür antibiyograma dayanarak başladığımız antibiyotik tedavisine ek olarak rhG-CSF'yi 5 µg/kg/gün, tek doz sc uyguladık. İlacın uygulamasının 48.saatinde nötrofillerde istatistiki olarak ileri derecede anlamlı, 72.saatinde ise çok ileri derecede anlamlı artış olduğunu bulduk. rhG-CSF grubunda 2.günde ortalama 38.6±0.9°C olan vücut ısısı tedavinin 4. Gününde 37.9±0.7° C'ye, 6. gününde 37.2±0.6°C'e düşmüştür. Kontrol grubunda ise vücut ısısı tedavinin 2. gününde 38.2±0.3° C iken, 4. gününde 38.7±0.4°C, 6. gününde ise 38.3±0.5°C olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar rhG-CSF'nin tedavide iyileşme süresini kısalttığını göstermektedir ve istatistiki olarak çok ileri derecede anlamlıdır (p<0,001). Sonuçlarımız literatür bulguları ile uyumludur.

Klinik çalışmaların verileri, rhG-CSF'nin nötropenik olgularda olduğu gibi nonnötropenik olgularda da enfeksiyon-

lardan korunma ve tedavide önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak, mekanik ventilasyona bağlı gelişen pnömonilerin tedavisinde antibakteriyal ajanların rhG-CSF ile kombine kullanılmasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Çalışmamızda, akut solunum yetersizliği sebebiyle mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda gelişen nosokomiyal pnömonilerin tedavisinde, antibiyoterapiye ek olarak uygulanan granülosit koloni stimülan faktörün (rh G-CSF) etkilerini araştırmayı hedefledik.

Acil Yoğun Bakım Ünitesinde mekanik ventilasyon tedavisi gören toplam 28 olgu nosokomiyal pnömoni tanısı konulduktan sonra rastgele rhG-CSF (n=15) ve kontrol (n=13) olarak iki gruba ayrıldı. 1. gruba pnömoni tanısı konulduktan sonra, antibiyoterapiye ek olarak 5 µg/kg/gün subkutan rhG-CSF uygulandı. 2. gruba ise sadece antibiyotik verildi.

Olguların, mekanik ventilasyon uygulamasının 1. günü ve pnömoni tanısı konulduktan sonra 8 gün boyunca eritrosit, lökosit, granülosit, trombosit, SGOT, SGPT, üre, kreatin, transtrakeal aspirattan hazırlanan preparatların mikrobiyolojik analizleri, hemokültürleri, akciğer grafileri ile pnömonik infiltrasyonları takip edildi. Hastaların APACHE II skorları değerlendirildi. Grupların istatistiki olarak karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. rhG-CSF ve kontrol gruplarındaki, eritrosit, trombosit ve üre, kreatin, SGPT, SGOT değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Gruplar arasındaki lökosit ve granülosit sayıları arasında rhG-CSF uygulanan grup lehine istatistiki olarak ileri derece anlamlı fark bulundu (p<0,001).

Sonuç olarak; Mekanik ventilasyona bağlı gelişen nosokomiyal pnömonilerin

tedavisinde antibakteriyal ajanların rhG-CSF ile kombine kullanılmasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bayındır Ü, Erdiç E, Ekim N, Uçan ES (Ed). Toplum kökenli ve nosokomiyal pnömonilere klinik ve tanısal yaklaşım. Pnömoniler; Bir devin uyanışı. 1.Baskı, Saray Yayınevi, İzmir,1995:3-7.
2. Penn LL, Betts RF (Ed). Lower respiratory tract infections (included tuberculosis). A practical approach to infections diseases. Third edition. Little, Brown and Company, New York, 1991; 199-210.
3. LeBas S, Grier L, Campell GD Jr. Nosocomial pneumonia. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 1996, 2: 206.
4. Özsüt H. Yoğun Bakım Ünitesi Enfeksiyonları. İnfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonları 1997, 18.
5. Roilidez E, Walsh TJ, Pizzo PA, Rubin M. Granulocyte colony-stimulating factor enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human neutrophils. J Infect Dis 1991, 163: 579.
6. Fabregas N, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, Herrandez C. Histopathologic and microbiologic aspects of ventilatory-associated pneumonia. Anaesthesiology 1996, 84: 761.
7. Marquette CH, Georges H, Wallet F, Roman P. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comprasion with the protected specimen brush. Am Rev Respir Dis 1993;143: 138-144.
8. Garnen J, Jarvis WR, Emori TG, Horon TC, Hughes JM. CDC definations for nosocomial infections. Am J Infect Control 1998, 16: 128.
9. Wyatt S, Sumnnicht GE, Sharpe RW, Samuelson D. Granulocyte colony-stimulating factor versus placebo in addition to penicillin G in randomized blinded study of gram negative pneumonia sepsis: analysis of survival and multisystem organ failure. Blood, 1995 86: 1301.
10. Clark SC, Kamen R: The human hematopoietic colony- stimulating factors. Science 1987, 236: 1229.
11. Dashner FD, Grundman H, Anding K, Lemman S. Combined effect of human neutro-

- phils, ceftazidim and granulocyte colony-stimulating factor on killing of *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995, 14: 536.
12. Toyama K, Yaguchi M, Tsuruoka N, Hiro K. Combination antibiotic/ rhG-CSF therapy for bacterially infected granulocytopenic patients. *J Infect Chemother* 1996, 2: 40.
13. Wunderink RG, Leeper KV, Shaie RM, Nelson S. Clinical response to filgastim (r-met HuG-CSF) in pneumonia with severe sepsis. Filgastim highlights from the 1996 American Thoracic Society Meeting.