



Yoğun Bakımda Çoklu Dirençli Mikroorganizma Sorunu

Lütfiye MÜLAZIMOĞLU*

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Son yıllarda giderek artan oranlarda karşılaşılan çoklu dirençli mikroorganizmalar özellikle yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde zaten varolan enfeksiyon sorununu daha da işin içinden çıkılmaz duruma getirmektedir.

TANIM

Çoklu direnç tanım itibarıyla aşağıda listelenenlerden > 1'den fazla sınıf antibiyotige aynı anda dirençli mikroorganizma anlamına gelmektedir: Antipsödomonal sefalosporinler, antipsödomonal karbapenemler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, antipsödomonal florokinolonlar ve aminoglikozidler. Bu tanım dahilinde özellikle *Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas* türleri, *Klebsiella* türleri gram-negatif sorunlu mikroorganizmalar olarak karşımıza çıkmaktadır. YBÜ'lerde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve bazı ülke ve birimlerde vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) da sorunlu gram-pozitifler olarak tedavi güçlüklerine neden olmaktadır. Özellikle *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türlerinde bu durum çoklu direnç boyutlarını da

aşarak panrezistan yani tüm antibiyotiklere dirençli bir fenotip şeklinde ortaya çıkmaktadır.

RİSK FAKTÖRLERİ

Bu konudaki risk faktörleri ile ilişkili olarak yapılan çalışmalar bu tür mikroorganizmaların ortaya çıkması için gerekli olan risk faktörlerini aşağıdaki şekilde genellemektedir.

1. Bireyle ilgili faktörler:
 - a. Antibiyotik kullanımı,
 - b. Hastalık şiddeti,
 - c. Kolonizasyon,
 - d. Bağışıklık durumu,
 - e. Yaş,
 - f. Komorbid hastalıklar.
2. Kurumla ilgili faktörler:
 - a. El yıkama,
 - b. Koruyucu kıyafet uygulamaları,
 - c. Çevre temizliği,
 - d. Kolonize hastaların izolasyonu,

Yazışma Adresi: Lütfiye MÜLAZIMOĞLU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

- e. Kalabalık,
- f. Hemşire-hasta oranı,
- g. İzolasyon açısından hasta/hasta yakınlarının tutumu,
- h. Sağlık çalışanlarının uyumu.

Bu konu yoğun bakım infeksiyonları açısından incelendiğinde özellikle nozokomiyal pnömonide şu şekilde şekillenmiştir.

Çoklu dirençli patojenler için risk taşıyanlar:

- Son 90 gün içinde antibiyotik kullanım öyküsü,
- Beş gün veya daha uzun hastanede kalma,
- Ortamda dirençli mikroorganizma prevalansı,
- Son 90 günde iki gün veya daha uzun hastane öyküsü,
- Bakım evinde kalıyor olmak,
- Evde infüzyon tedavisi alıyor olmak,
- Son 30 günde kronik diyaliz,
- Evde yara bakımı almak,
- Çoklu dirençli mikroorganizma saptanan ailenin bireyi olmak,
- İmmünsüpresif hastalık veya tedavi.

2005 yılında “American Thoracic Society” tarafından yayınlanan “Hastane Kökenli Pnömoni Rehberi” ampirik tedavi açısından yukarıdaki özelliklere bakılarak tedavi düzenlenmesini önermekte; bu öneri hasta sağlığını açısından son derece önem taşımaktadır. Bu tedavi planının en önemli parametrelerinden biri antibiyotik kullanımını uzatmamaktır. Ventilatorle ilişkili pnömonide bu süre uygun antibiyoterapi verilmiş olmak kaydıyla son çalışmalarla birlikte sekiz gün olarak şekillenmektedir; bu sürenin uzatılması istisnaları immünsüpresif hastalar, bakteremik hastalar, klinik iyileşme göstermeyen hastalar şeklinde sayılmaktadır.

DİRENÇ MEKANİZMALARI

Acinetobacter spp. ve *Pseudomonas aeruginosa*'da direnç mekanizmaları Tablo 1'de görülmektedir.

TEDAVİ YAKLAŞIMI

Son yıllarda MRSA ve VRE salgınları tıp dünyasının majör konusu olduğundan endüst-

Tablo 1. *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa*'da direnç mekanizmaları.

Mekanizma	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i>
Beta-laktamazlar		
AmpC sefalosporinazlar	+	-
İndüklenebilir	-	+
TEM	+	+
SHV	+	+
CTX-M	+	-
PER	+	+
VEB	+	+
OXA ^a (karbapenemaz ve GSBL)	+	+
IMP	+	+
VIM	+	+
SPM	-	+
GIM	-	+
PSE	-	+
GES	-	+
IBC	-	+
Dış membran proteini değişiklikleri	+	+
Aminoglikozid modifiye edici enzimler		
Adenile edenler	+	+
Fosforile edenler	+	+
Asetile edenler	+	+
Topoizomerez mutasyonları		
<i>gyrA</i>	+	+
<i>parC</i>	+	+
Eflüks pompaları	+	+
Mobil genetik elemanlar	+	+
İntegrans	+	+
Membran değişiklikleri ve polimiksine rezistans	-	+

rinin yeni ilaçlara yönelik araştırmaları daha çok bu konuda olmuş, oldukça etkili gram-pozitif kapsamlı antibiyotikler kullanıma sunulmuştur.

Oksazolidinon grubu bir antibiyotik olan linezolid Türkiye'de de kullanıma girmiş olup, MRSA, VRE infeksiyonlarında, nozokomiyal

pnömonide, cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında, diyabetik ayak infeksiyonlarında ve yenidoğanlarda kullanımı konusunda Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım ruhsatı almıştır. Oral biyoyararlanımının %100 olması; parenteral ve oral kullanım imkanı ardışık tedaviye de bu anlamda olanak tanımaktadır. İki haftayı aşan kullanımlarda kemik iliği toksisitesi açısından dikkatli olunmalıdır.

Ancak gram-pozitif mikroorganizmalardaki yaklaşım ne yazık ki gram-negatif etkinlikli yeni antibiyotikler için geçerli değildir. Yasalardaki son uygulamalar yeni antibiyotik geliştirilmesini son derece maliyetli hale getirmiş; bu durum tedavi seçeneklerini uzun vade içinde sıkıntıya sokmuştur.

Tigesiklin, glisilsiklin grubu denilen yeni antibiyotik grubunun ilk üyesi olup, *Pseudomonas* ve *Proteus* dışı gram-negatif bakteriler, dirençli gram-pozitif mikroorganizmalar ve anaerop bakterilere etkilidir. Komplike yumuşak doku ve komplike abdominal infeksiyonlarda ruhsatlanmış olup, pnömoni çalışmaları devam etmektedir. Çoğul dirençli *Acinetobacter* türlerine etkin gözükmeyle birlikte veriler yeterli sayıda değildir. Türkiye'de de ruhsatlanma aşamasındadır.

Çoğul dirençli gram-negatif bakterilerle tedavide Tablo 1'deki direnç mekanizmaları da göz önüne alındığında peptid grubu antibiyotikler ya da direnç mekanizması inhibitörleri gelecek vadetmektedir. Ancak yukarıda da değinildiği gibi ufukta yeni ilaçlar gözükmediğinden nefrotoksisite ve nörotoksisite dolayısıyla daha önce kullanımı rağbet görmemiş olan kolistin (polimiksin E) ve polimiksin B çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* ve *P. aeruginosa* türleri ile gelişen infeksiyonlarda tekrar gündeme gelmeye başlamıştır.

Özetle uzman görüşü dahilinde özellikle panrezistan *Pseudomonas* suşları ile olan infeksiyonlarda intravenöz kolistin + nebülize amikasin; panrezistan *Acinetobacter* suşlarında tigesiklin + kolistin; ampisilin/sulbaktam gibi seçenekler önerilmekte ya da farmakodinamik parametreler dahilinde uzun infüzyon gibi yaklaşımlar gündeme gelmektedir.

Bu konu ile ilgili tedavi kısıtlılığı ve mortalite oranı göz önüne alındığında akılcı antibiyotik kullanımı ve infeksiyon kontrol önlemlerine uyulmasının önemi daha da belirgin hale gelmektedir.

KAYNAKLAR

1. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. Clin Infect Dis 2006;43(Suppl 2):43-8.
2. Haris AD, McGregor JC, Furuno JP. What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant gram-negative bacteria. Clin Infect Dis 2006;43:57-61.
3. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2006;43:49-56.
4. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416 (www.atsjournals.org).
5. Chastre J, Luyt CE, Combes A, Trouillet JL. Use of quantitative cultures and reduced duration of antibiotic regimens for patients with ventilator-associated pneumonia to decrease resistance in the intensive care unit. J Infect Dis 2006;43:75-81.
6. Wilcox MH. Update on linezolid: The first oxazolidinone antibiotic. Expert Opin Pharmacother 2005;6:2315-26
7. Rice LB. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2006;43(Suppl 2):100-5.