

# Çoğul Dirençli Gram-Negatiflerde Tedavi Yaklaşımları

## Enterik Gram-Negatif Bakterilerde Tedavi

Gökhan AYGÜN\*

\* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Gram-negatif enterik bakteriler arasında hastanelerde özellikle yoğun bakım ünite (YBÜ)'nde en çok karşımıza çıkan etkenler *Klebsiella* spp, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter freundii* ve *Proteus* cinsi bakterilerdir.

Bu bakteriler açısından en önemli sorun beta-laktam grubu antibiyotiklere dirençtir. Beta-laktam direnci farklı penisilin bağlayan protein sentezi sonucu oluşan hedef değişimi, permeabilite azalması, dışa atılma yoluyla da olabilir. Fakat beta-laktam direncinde en önemlisi beta-laktamazlar nedeniyle ortaya çıkan dirençtir. Bu beta-laktamazlar plazmid kaynaklı olarak hızla yayılabilenler [TEM türevi beta-laktamazlar, genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL)], plazmid kaynaklı sefalosporinazlar (klavulanik asitle inhibe olmayan geniş spektrumlu sefalosporinazlar), CTX-M tipi beta-laktamazlar (sefotaksim ve seftriaksona son derece etkili, seftazidim ve se-

fepime duyarlı enzimlerdir, giderek artan oranda saptanmaktadır) olarak sınıflandırılabilir. Bazı enterik bakterilerde ise sorun oluşturabilen direnç nedeni kromozomal indüklenabilen beta-laktamazlar (İBL)'dir. *Enterobacter*'ler, *C. freundii*, *Serratia* spp., *Morganella morganii* gibi bakteriler İBL oluşturur. Bu bakteriler arasında ortaya çıkan mutant kökenler eğer çok yoğun beta-laktamaz sentezlerse (dereprese mutant) sefalosporin tedavilerinde başarısızlığa neden olmaktadır. Kinolon direncindeki hızlı artış bir diğer önemli konu iken aminoglikozidlere plazmidlerle yayılabilen enzimatik direnç tipi kullanılan aminoglikozide bağlı olarak değişebilmektedir. Bazı nadir kromozomal direnç enzimleri (Sme-1, IMI-1, ...) *E. cloacae*, *Serratia* türlerinde saptanmakta ya da bazı bölgelerde plazmidle yayılabilen nadir enzimler (IMP-1) karbapenem direncine neden olabilmektedir. Son yıllarda özellikle *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde saptanan karbapenem direnci korkutucu bir gelişme olmuştur.

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Gökhan AYGÜN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
İSTANBUL  
e-mail: gokay@istanbul.edu.tr

Bu bakteriler incelendiğinde OXA gibi bazı beta-laktamazların üretimine sıklıkla dış membran protein defektlerinin de eklendiği gösterilmiştir.

Bu bilgiler YBÜ infeksiyonları ile ilgilenen laboratuvarın önemini ortaya koymaktadır. Acil Gram boyama ile tedavide sağlayacağı yardım dışında üreyen enterik bakterilerde GSBL, İBL gibi bazı özel direnç profillerini saptaması ve hatta minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerini belirleyerek tedaviye yardımcı olması gerekmektedir.

Her ünite kendi florasını bilerek ampirik tedavilerde buna uygun yaklaşımlar belirlemek zorundadır. Genel olarak eğilim sefalosporin kullanımının beta-laktamazlar ile gelişen direnç gelişimini tetiklediği yönündedir. Avrupa'da 1990'lı yıllarda yapılan çok-merkezli çalışmalarda YBÜ'lerde en yüksek direnç oranları Güney Avrupa ülkeleri ve Rusya'da en düşük antibiyotik direnç oranları ise İskandinavya ülkelerinde gözlenmiştir. Genel olarak bakıldığında GSBL direnci YBÜ izolatlarında diğer servis izolatlarına oranla belirgin olarak daha yüksek bulunmakta, çok sayıda merkezde zaman içinde artmakta ve belirgin coğrafi farklılıklar izlenmektedir. Japonya'da düşük GSBL oranları (%5 civarında) bildirilirken, diğer Asya ülkelerinde %25 civarında GSBL oranları bulunmaktadır. Ülkemizde çok sayıda merkezde yapılan çoğunlukla YBÜ izolatlarının değerlendirildiği HİTİT çalışmasında *E. coli* izolatlarında %26, *K. pneumoniae* izolatlarında ise %32.3 GSBL varlığı saptanmıştır. *E. coli* için direnç oranları sefoperazon-sulbaktam için %6, piperasilin-tazobaktam için %10.2 bulunmuş, imipenem direnç bulunmamıştır. *K. pneumoniae* için direnç oranları sefoperazon-sulbaktam için %17.7, piperasilin-tazobaktam için %22.3 bulunmuştur. Asıl önemlisi *K. pneumoniae* izolatlarında saptanan %1.3 oranındaki imipenem direnci olmuştur. Sadece YBÜ izolatlarında 1999 yılında Türkiye'de yapılan izlemde *K. pneumoniae* izolatlarında GSBL oranı %56 olarak bildirilmiştir.

Önceden üçüncü kuşak sefalosporin kullanmak GSBL pozitif bakteri kazanımı yönünden en önemli risk faktörüdür. GSBL pozitif bakteri yönünden diğer temel risk faktörleri uzun süreli hastanede kalış, invaziv girişimlerin çok-

luğu, altta yatan ağır hastalıklar sayılabilir. Ayrıca bazı çalışmalar risk faktörü olarak parenteral beslenme, cerrahi girişim, nazogastrik tüp, gastrostomi ya da jejunostomi tüpü olması, arteriyel kateter varlığı, dekübit ülseri varlığı ve beslenme durumunun kötülüğünü de belirtmektedir. Bir diğer önemli risk olarak serviste/ünitede GSBL pozitif etkenle infekte/kolonize hasta varlığı sayılabilir. Yapılan incelemeler bu etkenlerle oluşan infeksiyonlarda sıklıkla sindirim sistemi ve cilt taşıyıcılığının önemli olduğunu ve yayılımda sağlık çalışanlarının ellerinin temel rolü oynadığını göstermiştir. *Serratia* cinsi bakterilerin sıvı, dezenfektan kaynaklı salgınları ve bazen tıbbi alet kaynaklı GSBL pozitif *K. pneumoniae* salgınları da belirlenmiştir. İBL pozitif enterik bakteriler açısından da en önemli risk daha önce kullanılan üçüncü kuşak sefalosporinler olmaktadır. Ye ve arkadaşları 126 enterobakter bakteremisini değerlendirmişler, en sık etken olarak *E. cloacae*'yi bulmuşlar, çoğul direnç oranını %45.2 olarak belirlemişler ve bu dirençten özellikle invaziv işlemlerin, üçüncü kuşak sefalosporin kullanımının ve uzamış cerrahi profilaksinin sorumlu olduğunu belirtmişlerdir.

Bu etkenler en çok üriner sistem infeksiyonu, bakteremi, pnömoni, yara infeksiyonları ve kateter kaynaklı infeksiyonların etkeni olarak belirlenmektedir. Bakteremi çoğu kez üriner, gastrointestinal ve peritoneal kaynaklı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu infeksiyonlar (özellikle bakteremi) konusunda yapılan değerlendirmeler dirençli (GSBL, İBL) enterik bakterilerin yaptığı infeksiyonların genelde daha mortal seyrettiğini, hastane harcamalarını ve hastanede kalış gününü belirgin olarak arttırdığını göstermiştir. Bu mortalite artışının temel nedeni uygun olmayan antibiyotik tedavileridir. Yoksa dirençli enterik bakterilerin daha virülen olduklarını düşündüren bir bulgu saptanmamıştır. Mortaliteden başlıca sorumlu faktörler olarak; kullanılan tedavilerin bakterilere daha az etkili seçenekler olabilmesi, daha fazla toksisite riski taşımaları ya da uygun olmayan dozlarda kullanımının gerekmesi, etkin antibiyotiğin başlanmasında yaşanan gecikme ve bu infeksiyonlar için daha çok invaziv işlem gerekiyor olması belirtilmiştir. Enterobakter bakteremilerinde ise tedavi sürecinde direnç gelişiminin de benzer şekilde mortalite,

hastanede kalış süresi ve hastane harcamalarında artış nedeni olduğu gösterilmiştir.

GSBL yapan enterik bakteriler sıklıkla diğer antibiyotik gruplarına da dirençlidir. Plazmid ile sıklıkla trimetoprim-sülfametoksazol, aminoglikozidlere de direnç kazanmışlardır. Ayrıca, kinolon direnci ve GSBL arasında sıkı bir birliktelik de bulunmaktadır. Bazı çalışmalar desteklemese de GSBL direnciyle kinolon kullanımının ilişkisi olduğu da düşünülmektedir. "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" GSBL saptandığında tüm penisilinler, sefalosporinler ve aztreonamı dirençli bildirmeyi önermektedir. GSBL yapan bakterilerin en az %40'ı bir üçüncü kuşak sefalosporine duyarlı görülebilir. Fakat bu bakteriler duyarlı görünseler bile yüksek MİK değerlerine sahiptir ve tedavide kullanılmaları sorunlar yaratabilir. Bu konuda diğer bir önemli nokta inokulum etkisiyle açıklanabilir. Gösterilmiştir ki bu bakteriler eğer daha yoğun olarak antibiyotikle karşılaşır dirençli olarak bulunabilmektedir. Pek çok klinik olguda hastalık bölgesinde çok yoğun bakteri varlığı ile bu bakterilerde sefalosporin tedavisinin riskli olduğu belirtilmektedir. Bu bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavilerinde duyarlı görünen sefalosporinlerin kullanıldığı fakat bu tedavilerin sıklıkla tedavi başarısızlığıyla sonuçlandığı belirlenmiştir. Sefepim ve piperasilin-tazobaktam ya da sefoperazon-sulbaktam ile yapılan in vitro sonuçlar bazı durumlarda MİK değerleri düşük bulunuyorsa tedavide kullanılabilmesini düşündürmektedir. Fakat bu antibiyotiklerin güvenilir olarak tedavide kullanılabilmesini gösteren yeterli klinik bilgi bulunmamaktadır. Sefoksitin GSBL varlığında duyarlı bulunan sefamisin yapısında bir antibiyotiktir. In vitro olarak GSBL oluşturan bakterilere son derece etkili bulunmaktadır. Fakat klinik kullanımı sırasında porin direnci gelişerek tedavi başarısızlıkları gelişmiş ve daha önemlisi porin değişiklikleriyle *K. pneumoniae* izolatlarında sefoksitin ve karbapenem direnci geliştiği saptanmış ve bu kökenlerle salgın tanımlanmıştır. Tedavide sefamisinlerin rutin olarak kullanımı tercih edilmemelidir. Tigesiklin yeni geliştirilen bir tetrasiklin türevi antibiyotik olarak kullanıma girmiştir. GSBL yapan bakterilere, enterokoklara [hatta vankomisine dirençli enterokok (VRE)], metisiline dirençli *Staphylococcus*

*aureus* (MRSA) ve *A. baumannii* gibi birçok dirençli bakteriye etkinliği bulunmakta ve YBÜ infeksiyonlarında yer alabilecek gibi görünmektedir. Kullanımdaki yeri klinik deneyim arttıkça daha da belirginleşecektir.

İBL (özellikle Amp-C beta-laktamazlar) varlığında sefepim dışında diğer sefalosporinler tedavide risk yaratır. CLSI bu etkenle gelişen infeksiyonlarda üç-dört günde bir kültürler ile direnç gelişimi yönünden takibini önermektedir. İBL pozitif saptanan bir enterik bakteri tedavisinde sefalosporin tercih edilmemelidir. Sefepim, bu enzim ile gelişen dirence daha dayanıklı olduğundan duyarlı bulunduğu kullanılabileceği söylenmektedir. Yine de mutasyonla ya da porin değişikliği ile direnç gelişebileceği unutulmamalıdır. Beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar bu etkenlerin tedavilerinde uygun seçenekler değildir.

Gerek İBL gerekse GSBL yapan enterik bakterilerle gelişen ağır infeksiyonların tedavilerinde bugün en güvenilir ajan olarak karbapenemler (imipenem, meropenem) görülmektedir. Karbapenemler her iki direnç enzim grubuna da son derece dayanıklıdır. İn vitro çalışmalar dışında en yoğun klinik bulgu da karbapenemlerle kazanılmış ve başarıları klinikte de kanıtlanmıştır. Karbapenem tedavisine aminoglikozid ya da başka bir antibiyotik grubunun eklenmesinin beta-laktamaz direnci olan bakterilerde üstünlük sağladığı gösterilememiştir. Günümüzde tek başına karbapenem kullanımı bu bakteriler için en seçkin tedavi konumundadır. Dirençli enterik bakteriler için uygun yaklaşım Tablo 1'de özetlenmiştir.

Karşılaşılan durumlardan birisi ampirik olarak sefepim ya da piperasilin-tazobaktam başlanmış bir hastada kültürde GSBL pozitif enterik bakteri üremesidir. Bu durumda en önemli nokta klinik yanıt olmalıdır. Klinik yanıt yoksa hiç beklemeden mutlaka karbapenem tedavisine geçmek uygun olacaktır. Klinik yanıt varlığında ise en yüksek dozlarla tedaviye devam etmek, duyarlı ise amikasin gibi bir aminoglikozid ekleyerek tedavinin devamı önerilebilir. Fakat bu yaklaşım için mutlaka MİK değerlerinin bilinmesi ve MİK seviyelerinin o antibiyotik için düşük olduğunun gösterilmesi önerilmektedir.

Tablo 1.

Etken	İnfeksiyon	İlk seçenek	Alternatif
GSBL pozitif enterik bakteriler	Üriner infeksiyon	Kinolon, Amoksisilin- klavulanik asit, piperasilin-tazobaktam	Karbapenem (sepsis varsa ilk seçenek)
	Pnömoni, ventilatör ilişkili pnömoni	Karbapenem	Kinolon
	Bakteremi	Karbapenem	Kinolon (sefoksitin, sefepim, piperasilin-tazobaktam MİK değeri ile ?)
	Karın içi infeksiyon	Karbapenem	Kinolon (tigesiklin ?)
	Menenjit	Meropenem (imipenem uygun değil)	Sefepim ?? (çok yüksek dozlarda)
IBL pozitif enterik bakteriler	Bakteremi	Karbapenem	Sefepim (takip edilmeli?)

Çok yoğun karbapenem kullanımı önemli riskler taşımaktadır. Karbapenemlerin yoğun kullanımı karbapeneme dirençli *A. baumannii* ile salgınlar oluşmasına neden olmuştur. Diğer bir sorun karbapenem kullanımının dirençli gram pozitif koklar (VRE, MRSA) için de risk yaratmasıdır. Ayrıca son yıllarda karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatları ortaya çıkmakta ve bu izolatlar ilerisi için önemli sorun olarak görülmektedir.

Sonuçta bu kısır döngüyü kırabilmek için en uygun yol çoğul dirençli enterik bakterilerin yayılımını engelleyebilmektir. Üçüncü kuşak sefalosporinleri kısıtlamak bu konuda ilk atılacak adım olabilir. Ampirik tedavide beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar kullanmak GSBL pozitif etkenlerin yayılımını önlemede başarılı bulunmuştur. Siklik antibiyotik tedavisi bu direnci önlemede başarılı olabilir. Fakat klasik önlemlerin en etkili korunma yolu olduğu unutulmamalıdır. Bu etkenlerle infekte/kolonize hastalara temas izolasyonu uygulamak, el hijyenini en üst seviyede uygulamak, saptanabiliyorsa çevresel odakları ortadan kaldırmak en etkili yaklaşımlardır. Kolonize hasta araştırılmasında dışkı/rektal sürüntü en uygun örneklerdir. Uygun bir tedavi ile taşıyıcılığın sonlandırılması pratik bir uygulama değildir ve önerilmez.

#### KAYNAKLAR

1. Bhattacharya S. ESBL-from petri dish to the patient. Indian J Med Microbiol 2006;24:20-4.
2. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: Mortality, length of hospital stay, and health care costs. Clin Infect Dis 2006;42:82-9.
3. Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulos GM, Carmeli Y. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. Arch Intern Med 2002;162:185-90.
4. Endimiani A, Luzzaro F, Perrilli M, et al. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended spectrum beta-lactamase: Treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloksasin. Clin Infect Dis 2004;38:243-51.
5. Goethaert K, Van Looveren M, Lammens C, et al. High-dose cefepime as an alternative treatment for infections caused TEM-24 ESBL-producing *Enterobacter aerogenes* in severely-ill patients. Clin Microbiol Infect 2006;12:56-67.
6. Günseren F, Mamikoglu L, Ozturk S, et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother 1999;43:373-8.
7. Gür D. Gram negatif hastane izolatlarında yeni β-laktamlara direnç ve GSBL sıklığı-Çok merkezli HİTİT projesinin sonuçları. 7. Febril Nötropeni Simpozyumu, 23-26 Şubat 2006, Ankara, Program Kitabı, 3.
8. Hanberger H, Diekema D, Fluit A, et al. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. J Hosp Infect 2001;48:161-76.

9. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new  $\beta$ -lactamases. *N Engl J Med* 2005;352:380-91.
10. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
11. Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:409-24.
12. Livermore DM, Woodford N. The  $\beta$ -lactamase threat in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trends Microbiol* 2006;14:413-20.
13. Nseir S, Di Pompeo C, Sourbier S, et al. First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:283-9.
14. Paterson DL. Resistance in Gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Med* 2006;119:20-8.
15. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
16. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum lactamases: Implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206-12.
17. Poutsiaka DD. Antimicrobial resistance in the chronically critically ill patients. *Clin Chest Med* 2001;22:87-103.
18. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998;280:1233-7.
19. Schwaber MJ, Cosgrove SE, Gold HS, Kaye KS, Carmeli Y. Fluoroquinolones protective against cephalosporin resistance in gram-negative nosocomial pathogens. *Emerg Infect Dis* 2004;10:94-9.
20. Spanu T, Luzzaro F, Perilli M, Amicosante G, Toniolo A, Fadda G, The Italian ESBL Study Group. Occurrence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in members of the family Enterobacteriaceae in Italy: Implications for resistance to  $\beta$ -lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrob Agent Chemother* 2002;46:196-202.
21. Vahaboğlu H. Antibiyotik direnç problemleri ve klinik yansımaları. Yoğun Bakım Enfeksiyonları. Köksal İ, Çakar N, Arman D (editörler). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005:977-95.
22. Ye Y, Li B, Ye DQ, Jiang ZJ. Enterobacter bacteraemia: Clinical features, risk factors for multiresistance and mortality in a Chinese university hospital. *Infect* 2006;34:252-7.