

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GELİŞEN İNFEKSİYONLARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE DİRENÇ SORUNU

Murat AKOVA

Antibiotic use and resistance problem in infections occurring in intensive care units.

Yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) yatan hastalar hastanedeki tüm hastaların yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Buna karşın hastanede gelişen infeksiyonların %25'i, tüm nozokomiyal pnömoni ve bakteremilerin %45'i YBÜ'de yatan hastalarda gelişmektedir (16). Yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda nozokomiyal infeksiyon gelişme hızı diğer cerrahi ve iç hastalıkları servislerine yatan hastalara kıyasla 5-10 kat daha fazladır. Bu durumdan sorumlu faktörler arasında hastaların altta yatan ciddi hastalıkları ve buna bağlı konak savunma faktörlerindeki bozukluklar, hastanın yattığı YBÜ'nin tipi, tedavi süresi, hastaya uygulanan invaziv işlemler sayılabilir. Yeni geliştirilen pek çok antibiyotiğe rağmen bakterilerde direnç gelişimi YBÜ'de yatan hastalarda gelişen infeksiyonlarda ciddi bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Çok sayıda faktör bakteriyel infeksiyon gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (8,12,13,17,18). Bu yazıda bu faktörlerin belli başlıları tartışılacaktır:

Nozokomiyal infeksiyon etkenlerinde değişiklikler: Antimikrobiyal direncin sorun olduğu mikroorganizmalar, ülkeden, ülkeye, hastaneden hastaneye, hatta aynı hastane içindeki değişik servislerde yatan hastalardaki infeksiyonlara göre farklılıklar gösterirler. Sonuçta sıklığı değişmekle birlikte günümüzde YBÜ'lerinde antimikrobiyal direnç sorununun en sık görüldüğü mikroorganizmaların başında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, enterokoklar, enterik Gram-negatif çomaklar (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* gibi), *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Acinetobacter* cinsi gelmektedir (9). Çoğu birden fazla antibiyotiğe direnç gösteren ve tedavi zorluğu yaratan bu mikroorganizmaların sıklığının artışından sorumlu tutulan faktörlerin en önemlisi olarak uygunsuz antibiyotik kullanımı gösterilmektedir (13,14). Ancak antibiyotik kullanımı dışındaki faktörlerin de dikkate alınması gereklidir.

Gelişen tıbbi teknoloji ve yoğun bakım hizmetleri sayesinde daha önceden kaybedilebilecek pek çok hastanın günümüzde yaşatılması mümkün olmaktadır. Ancak bu hastalarda konak faktörlerinin ileri derecede bozuk olmasından ötürü, virülansı normalde çok düşük olan, ancak çoklu antibiyotik direnci gösteren mikroorganizmalarla kolonizasyon ve takiben infeksiyon gelişebilmektedir. Ek olarak bu hastalarda tanı ve tedavi amacıyla kullanılan çeşitli aletler ve yapılan işlemler de dirençli mikroorganizmalarla infeksiyon gelişimini kolaylaştırabilmektedir.

Hastane dışında infeksiyon etkeni olan mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci de nozokomiyal infeksiyonlar açısından önemli bir risk faktörü oluşturabilmektedir (7). Hastane dışından taşınan mikroorganizmaların hastane infeksiyonları etkenleri arasına katılımı kaçınılmazdır (12). Özellikle hastane dışında reçetesiz antibiyotik kullanımının yaygın olduğu ülkemiz ve benzeri toplumlarda hastane dışında yaygın görülen antibiyotik direncinin nozokomiyal infeksiyonlara da yansması son derecede doğaldır (1,10,15).

Antibiyotik kullanımı ve direnç gelişimi arasındaki ilişki: Hastanede antibiyotik kullanımı ile dirençli suşların seçimi arasındaki ilişki bilinmektedir (4,5,12,15,17). Bu ilişkiyi kanıtlayacak gözlemler aşağıda özetlenmiştir:

1) Nozokomiyal etkenlerin antibiyotiklere dirençli olma oranı hastane dışındaki infeksiyon etkenlerine kıyasla daha yüksektir. Bu farklılık antibiyotik kullanımının daha yaygın olduğu YBÜ'lerinde en belirgindir.

2) Özellikle salgınlar sırasında dirençli bakterilerle infekte olan hastaların daha önceden antibiyotik kullanmış olma olasılıkları daha yüksektir. Bu konudaki en iyi örneklerden biri, Chow ve arkadaşları (4) tarafından yapılmış bir çalışmadır. Araştırmacılar enterobakter cinsi ile gelişen bakteremilerde izole edilen bakterinin antibiyotik direnci ile, hastaların daha önceden antibiyotik kullanımı arasında yakın ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada bakteremi gelişmeden önceki iki hafta içinde her hangi bir antibiyotik kullanan 103 hastadan 26'sında (%35) çoklu direnç (tikarsilin, mezlosilin ve piperasilin gibi geniş spektrumlu penisilinler ve 3.kuşak sefalosporinlere karşı) gösteren enterobakter cinsi bakteri izole edilirken, daha önceden antibiyotik kullanmamış 26 hastanın ancak birinde (%4) dirençli enterobakter ile bakteremi gözlenmiştir ($p=0.002$). Bakteremi öncesinde her hangi bir 3.kuşak sefalosporin kullanmış hastalarda dirençli enterobakter bakteremisi görülme sıklığı ise çok daha anlamlı bulunmuştur (kullananlarda %69, kullanmayanlarda %20, $p=0.001$). Önceden sefalosporin kullanan ve takiben dirençli enterobakter bakteremisi gelişen hastaların hepsinde bakterinin yüksek miktarda kromozomal beta-laktamaz sentezlediği gösterilmiştir. Ayrıca uni- ve multivariate analizde çoklu dirençli enterobakter bakteremisi ile infeksiyon halinde hastalarda mortalitenin de anlamlı şekilde yükseldiği saptanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan çalışmalarda yukarıda özetlenen araştırmaya benzer sonuçlar alınmıştır. Beta-laktam antibiyotikler Hacettepe'de en sık kullanılan antibiyotiklerin başında gelmektedir. 1992-1994 yılları arasında elde edilen verilere göre nozokomiyal infeksiyon nedeniyle antibiyotik tedavisi uygulanan hastaların yaklaşık %55'ine bir beta-laktam türevi verilmiştir. Beta-laktam türevleri içinde en sık kullanılanlar ise bir 3.kuşak antipsödomonal sefalosporin olan seftazidim (%14 hastada) ve bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu olan sulbaktam/ampisilin'dir (%26). Aynı yıllar içinde elde edilen verilere göre Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde izole edilen *Escherichia coli*'lerin %22'si, enterobakterlerin ise %44'ü sulbaktam/ampisiline dirençlidir. Seftazidime ise direnç oranları *E.coli* için %13, enterobakter için %13 ve *Pseudomonas aeruginosa* için %29 olarak bulunmuştur. Ancak dirençli bakteri infeksiyonu ile daha önceden antibiyotik kullanımı arasındaki ilişki araştırıldığında, son bir ay içinde antibiyotik kullanan hastalarda üretilen bakterilerin belirgin derecede daha yüksek beta-laktam direnci gösterdiği saptanmıştır (2).

3) Antimikrobiyal kullanımında değişikliklerle, direnç sıklığındaki değişime paralellik göstermektedir. Çok sayıda çalışmada bir antibiyotiğin kullanımı öncesi direnç olmamasına karşın, antibiyotiğin kullanılmasından sonra direncin geliştiği gösterilmiştir (7).

4) Hastane içinde antibiyotik kullanımının en yoğun olduğu üniteler aynı zamanda en yüksek oranda antibiyotik direncine de rastlanan bölümlerdir (3,5). Bu bölümler arasında dahili ve cerrahi YBÜ'leri ve yanık üniteleri sayılabilir.

5) Hastane içinde antibiyotik kullanım süresinin uzunluğu ile paralel olarak dirençli bakterilerle kolonizasyon ve infeksiyon sıklığı artmaktadır. Bu risk artışı hastanın yattığı bölümde genel olarak antibiyotik kullanımı ile ilişkili olup, infekte olan hastanın antibiyotik kullanmış olması mutlak gerekli gözükmemektedir (17).

6) Yüksek dozda kullanılan antimikrobiyal tedavi ile dirençli mikroorganizma kolonizasyonu ve süperinfeksiyon görülme sıklığı artmaktadır. Bu durum özellikle solunum yolu infeksiyonlarının tedavisi sırasında gözlenmektedir (12).

7) Antibiyotik tedavisi endojen florada değişikliğe neden olarak, dirençli mikroorganizmaların seçilmesine yol açabilir. Hastane mikroflorasında bu nedenle dirençli mikroorganizmaların bulunması kaçınılmazdır (12).

8) Özellikle *Pseudomonas* ve *Enterobacter* suşlarında tedavi sırasında veya tedavi sonrasında ortaya çıkan suşların fenotipik olarak tedavi öncesi suşlarla aynı özellikleri taşıdığına gösterilmiş olması, antibiyotik kullanımı ve direnç gelişimi arasındaki ilişki konusunda önemli kanıtlardan biridir (4,6,11,17).

Direnç gelişimine karşı alınacak önlemler: Yukarıda sayılan kanıtlar antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir. Üstelik bu durum sadece uygunsuz antibiyotik kullanımı ile ilişkili olmayıp, antibiyotiklerin gerekli olduğu durumlarda ancak sıklıkla ve yaygın kullanıldığı YBÜ gibi ortamlarda da görülmektedir. Özellikle alta yatan ciddi hastalığı olan, konak savunma mekanizmaları bozulmuş ve infeksiyona karşı koymada çoğu kere antibiyotikler dışında savunması olmayan hastalarda direncin çok daha kolayca ortaya çıkabileceği düşünülerek, antibiyotiklerin uygun doz, endikasyon ve sürede kullanılmasına özen gösterilmelidir. Etken bilindiğinde, bu mikroorganizmaya yönelik nisbeten dar spektrumlu bir antibiyotiğin seçilmesi, sadece direnç gelişimini engellemek açısından değil, farmakoeconomik açıdan da uygun bir yaklaşımı sergileyecektir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin özellikle YBÜ infeksiyonlarında "rezerv" antibiyotikler olarak saklanması her zaman uygun olmayabilir. Özellikle "extended spectrum" beta-laktamaz taşıyan *Klebsiella* ve *E.coli* suşlarıyla, çoklu dirençli *P.aeruginosa* ve MRSA ile infeksiyonların sık görüldüğü YBÜ'lerinde empirik tedaviye karbapenem ve/veya glikopeptid türevleriyle başlayıp, kültür sonuçları belli olduktan sonra gerekirse tedavi spektrumunu daraltmak daha akılcı bir kullanım şeklidir. Antibiyotik profilaksisinin normal florayı etkilemeyecek minimum sürede verilmesi sağlanmalıdır. Gereksiz kombinasyon tedavisinden kaçınmak gereklidir. Tüberküloz tedavisi dışında antibiyotik kombinasyonlarının direnç gelişmesini engellediği yönündeki veriler kısıtlıdır. Sistemik kullanılan antibiyotiklerin topikal kullanımından kaçınılmalıdır. Son olarak, tüm bu önlemlerin sağlanması, koordinasyonu ve izlenmesi için hastanede etkin bir infeksiyon ve/veya antibiyotik kontrol komitesinin olması gerekliliği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın HE, Gür D, Ünal S, Akova M, Hayran M, Uzun Ö, Kocagöz S: Antibiotic resistance in Turkey: Results from one center over ten years, *APUA Newsletter* 14: 1 (1995).
- 2- Akova M: Beta-laktam antibiyotiklerin klinik kullanımı ve beta-laktamlara bağlı direnç gelişimi, *ANKEM Derg* 8: 305 (1994).
- 3- Archibald L, Phillips L, Monnet D, Mc Gowan JE Jr, Tenover F, Gaynes R: Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit, *Clin Infect Dis* 24: 211 (1997).
- 4- Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, Ramphal R, Wagener MM, Miyashiro DK, Yu VL: Enterobacter bacteremia: Clinical features of antibiotic resistance during therapy, *Ann Intern Med* 115: 585 (1991).
- 5- Daschner F: Antibiotic resistance in intensive care unit areas, *Infect Control* 4: 382 (1983).
- 6- Dworzack DL, Pugsley MP, Sanders CC, Horowitz EA: Emergence of resistance in gram-negative bacteria during therapy with expanded-spectrum cephalosporins, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 6: 456 (1987).
- 7- Finland M: Emergence of antibiotic resistance in hospitals, 1935-1975, *Rev Infect Dis* 1: 4 (1979).
- 8- Gould IM: Risk factors for acquisition of multiply-resistant gram-negative bacteria, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: S30 (1994).
- 9- Grayson ML, Eliopoulos GM: Antimicrobial resistance in intensive care unit, *Semin Respir Infect* 5: 204 (1990).
- 10- Levy SB: Microbial resistance to antibiotics: an evolving and persistent problem, *Lancet* 2: 83 (1982).
- 11- Livermore DM: Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clin Microbiol Rev* 8: 557 (1995).
- 12- McGowan JE Jr: Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use, *Rev Infect Dis* 5: 1033 (1983).
- 13- McGowan JE Jr: Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use, *Bull N Y Acad Med* 63: 253 (1987).
- 14- Moellering RC Jr: Interaction between antimicrobial consumption and selection of resistant bacterial strains, *Scand J Infect Dis* 70 (Suppl): 18 (1990).
- 15- O'Brein TF, Acar JF, Medeiros AA, Norton RA, Goldstein F, Kent RL: International comparison of prevalence of resistance to antibiotics, *JAMA* 239: 1518 (1978).
- 16- Trilla A: Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units, *Intensive Care Med* 20: S1 (1994).
- 17- Young LS: Antimicrobial resistance: Implications for antibiotic use, *Am J Med* 80 (Suppl 5C): 35 (1986).
- 18- Yu VL, Oakes CA, Axnick KJ, Merigan TC: Patient factors contributing to the emergence of gentamicin-resistant *Serratia marcescens*, *Am J Med* 66: 468 (1979).