

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GELİŞEN İNFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNDE MONOTERAPİ*

Murat AKOVA

Monotherapy in the treatment of intensive care unit infections.

Yoğun bakım ünitelerinde gelişen infeksiyonların genel özellikleri

Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) gelişen nozokomiyal infeksiyonların tedavisi pek çok yönden özellikler gösteren bir konudur. Bu infeksiyonlar yoğun bakıma yatan hastalarda ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan hastalıkların başında gelmektedir. Değişik çalışmalarda YBÜ'de gelişen hastane infeksiyonlarının oranı %3-14 arasında saptanmıştır. Bu rakamlar hastaneden hastaneye farklılık gösterebildiği gibi, aynı hastanenin değişik servisleri arasında da birbirinden farklı olabilir.

Yoğun bakım ünitelerinde gelişen nozokomiyal infeksiyonların tedavisinde iki önemli faktör göz önünde bulundurulmalıdır (1):

1. İnfeksiyonlarının tedavisindeki güçlük: Tedavi zorluğu yaratan faktörler infeksiyon etkeni mikroorganizmalara ve hastaya ait bazı özelliklerden kaynaklanır.

Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon etkeni olan mikroorganizmalar, diğer hastane servislerindeki infeksiyon etkenlerine göre büyük farklılıklar gösterir. Bu etkenler normalde hastanenin diğer servislerinde nadiren etken olarak izole edilen bakterilerdir (*Pseudomonas aeruginosa* gibi) (3). Öte yandan bu bakteriler genellikle değişik türde antibiyotiklerden bir ya da daha fazlasına karşı direnç gösterirler (Örneğin metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* tüm beta-laktam türevlerine karşı dirençlidir).

Bu tip infeksiyonların tedavisindeki bir diğer önemli güçlük hastaların altta yatan hastalıklarıdır. Yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu gelişen hastaların çoğunda hastanın konakçı savunma mekanizmalarını bozan ciddi bir hastalık veya büyük bir cerrahi girişim söz konusudur. Hastalara sıklıkla uygulanan invaziv işlemler de (intravasküler kateterizasyon, intübasyon, üretral sonda uygulaması gibi) infeksiyon riskini önemli ölçüde artırır.

2. Hastane içindeki antibiyotik kullanımına bağlı olarak hastane florasının değişmesi: Yoğun bakım üniteleri hastanelerde "geniş spektrumlu" antibiyotiklerin en yaygın kullanıldığı yerlerdir. Bu tür antibiyotiklerle sık olarak karşılaşan bakteriler gerek doğal seleksiyon, gerekse mutasyona bağlı değişikliklerle bu antibiyotiklere karşı direnç geliştirirler. Gerek bakterilerdeki direnç oranları,

* 12. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi "Birlikte Çalışalım 9: Yoğun Bakım Ünitelerinde Kombine Antibiyotik Tedavisi? Monoterapi?"de sunulmuştur (2-6 Haziran 1997, Antalya).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

gerekse bu bakterilerin hastane florasındaki diğer mikroorganizmalara oranı, söz konusu hastane (dolayısıyla YBÜ) içinde antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımı ile doğrudan ilişkilidir (2).

2. Hastane infeksiyonlarının tedavisinde temel prensipler:

Herhangi bir infeksiyon hastalığının tedavisi öncesinde bilinmesi gereken temel öğeler, infeksiyon etkeni mikroorganizma(lar) ve antibiyotik duyarlılığıdır. Ancak hastane infeksiyonlarının çoğunda, özellikle YBÜ'de tedavinin başlangıçta empirik olarak (etken mikroorganizma üretilmeden) planlanması gerekebilir. Bu durumda her YBÜ'de infeksiyon etkeni mikroorganizmaların sıklığının, hangi üniteye ne tip mikroorganizmalarla infeksiyon görüldüğünün ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılığının önceden bilinmesi gereklidir (6). Empirik tedavide kullanılacak antibiyotiği belirlemede uygun örneklerin Gram boyasıyla hazırlanan yaymalarının mikroskopik incelemesi son derecede önemlidir. Aynı örneklerin kültürlerinin yapılması ve alınan kan kültürü örneklerinde üreyecek bakterilerin tip ve duyarlılıklarına göre başlangıçtaki empirik tedavinin değiştirilmesi planlanmalıdır (2). Öte yandan in-vitro testlerde bazı bakteriler belirli antibiyotiklere duyarlı bulunmalarına rağmen, bakterinin özelliğinden ötürü etkili gözüken bu antibiyotiklerin kullanımının çeşitli sakıncalara yol açabileceği unutulmamalıdır. Örnek vermek gerekirse, altta yatan ciddi bir hastalığı olan hastada *Enterobacter cloacae* ile gelişmiş bir infeksiyonun tedavisinde etkili gözükseler bile 3.kuşak sefalosporinlerin (sefotaksim, seftriakson, seftazidim gibi) tek başlarına kullanılmaları son derece sakıncalıdır. Çünkü bu antibiyotiklerin kullanımı, sırasında infeksiyona neden olan bakteri popülasyonu içinde bu antibiyotikleri parçalayan enzimleri yüksek oranda sentezleyen bir subpopülasyonun seleksiyonu sonucu tedavi sırasında başarısızlık gelişmesi söz konusu olabilir. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Serratia marcescens* gibi sık hastane infeksiyonuna neden olan bakteriler için de benzeri bir durum söz konusudur. Son yıllarda ülkemizde de sıklıkla bildirilen "extended spectrum" beta-laktamaz taşıyan *Klebsiella* ve *Escherichia coli* suşları da in-vitro olarak 3. kuşak sefalosporinlere duyarlı gözükseler bile (örneğin sefotaksim MIC değeri 2 mg/l), in-vivo infeksiyon bölgesindeki bakteri yoğunluğunun yüksek olması durumunda ($>10^8$ cfu) bu antibiyotiklere direnç gösterebilir.

Yoğun bakımda gelişen infeksiyonların tedavisinde monoterapi

Yoğun bakım ünitelerinde çoklu direnç gösteren bakterilerin sıklıkla infeksiyona neden olması, bu infeksiyonların başlangıçtaki empirik tedavisinde değişik antibiyotik kombinasyonlarının kullanılmasına yol açmıştır. Bu kombinasyonlar içinde en yaygın kullanılanları 3. kuşak sefalosporinler (antipsödomonal etkili olanlar dahil) veya geniş spektrumlu penisilinlerle (üreidopenisilinler gibi) bir aminoglikozid antibiyotiğinin (amikasin gibi) kombinasyonudur. Bu kombinasyonla Gram-negatif bakterilere karşı sinerjistik bir etki sağlanması ve özellikle kombinasyondaki beta-laktam antibiyotiğe direnç gelişmesinin engellenmesi amaçlanmaktadır. Ancak değişik çalışmalarda bu tür bir kombinasyonun bile beta-laktam antibiyotiğe direnç gelişmesini engelleyemediği gösterilmiştir. Öte yandan yüksek miktarda kromozomal beta-laktamaz sentezleyen

(dereprese) *E.cloacae* veya *P.aeruginosa* suşlarına karşı bu tür bir kombinasyonun etkin olması beklenmez. Benzeri şekilde "extended spectrum" beta-laktamaz sentezleyen suşların genellikle başka mekanizmalarla aminoglikozid direnci de geliştirebilme potansiyelleri olduğundan, bu tür bir kombinasyon tedavisinin başarı şansı oldukça düşük olacaktır.

Yoğun bakımda gelişen infeksiyonlarda başlangıçtaki empirik tedavide seçilebilecek antibiyotikler içine son yıllarda katılan değişik gruplarda antibiyotikler, bu infeksiyonların tedavisinde monoterapiyi olanaklı kılmaktadır. Bunlar arasında karbapenem türevleri (imipenem ve meropenem), yeni sefalosporinler (sefepim gibi) ve bazı kinolon türevleri (siprofloksasin gibi) sayılabilir. Çeşitli kontrollü çalışmalarda bu antibiyotikler kullanılarak yapılan empirik monoterapi uygulamalarının en az kombinasyon tedavisi kadar etkili ve maliyet bakımından çoğu kere daha ekonomik olduğu gösterilmiştir (4,5,7-9). Ancak YBÜ'de gelişen infeksiyonların tedavisinin her hastane için kısmen özgül olacağı ve hastaların konak savunma mekanizmalarının bozukluğunun yanısıra, o hastanenin mikroflorası ile yakın ilişki göstereceği bilinmelidir. Bu nedenle YBÜ infeksiyonlarının tedavisi için genel prensipler dışında universal olarak uygulanabilecek bir "şablon" antibiyotik tedavi protokolü vermek mümkün değildir. Bu infeksiyonlarla en etkili mücadele yönteminin, diğer hastane infeksiyonlarında da olduğu gibi çok iyi organize olmuş ve etkin olarak çalışan bir hastane infeksiyon kontrol programı olacağı unutulmamalıdır (1).

KAYNAKLAR

- 1- Akalın HE: Hastane infeksiyonlarda antibiyotik tedavisi; Temel ilkeler, "Akalın HE (ed.): *Hastane İnfeksiyonları*" kitabında s.243, Güneş Kitabevi, Ankara (1993).
- 2- Akalın HE: Yoğun bakım üniteleri infeksiyonlarında antibiyotik seçimi, *ANKEM Derg* 6: 328 (1992).
- 3- Akova M, Sungur C, Uzun Ö, Hayran M, Gür D, Akalın HE: Hastane infeksiyonu etkeni oportünist Gram negatif çomaklar, *I. Türk Hastane İnfeksiyonu Kongresi*, Kongre kitabı s.32, İstanbul (1991).
- 4- Fink MP, Snyderman 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* 38: 547 (1994).
- 5- Lode H, Hamacher J, Eller J, Schaberg T: Changing role of carbapenems in treatment of lower respiratory tract infections, *Scand J Infect Dis* 96 (Suppl): 17 (1995).
- 6- Neu HC: Antimicrobial agents: Role in the prevention and control of nosocomial infections, "Wenzel RP (ed.): *Prevention and Control of Nosocomial Infections*, 2.baskı" kitabında s.406, Williams and Wilkins, Baltimore (1993).
- 7- Schrank JH Jr, Kelly JW, McAllister CK: Randomized comparison of cefepime and ceftazidime for treatment of hospitalized patients with gram-negative bacteremia, *Clin Infect Dis* 20: 56 (1995).
- 8- Wilson SE: Carbapenem monotherapy in intra-abdominal sepsis, *Scand J Infect Dis* 96 (Suppl): 28 (1995).
- 9- Yelin AIE, Berne TV, Appleman MD, et al: A randomized study of cefepime versus the combination of gentamicin and mezlocillin as an adjunct to surgical treatment in patients with acute cholecystitis, *Surg Gynecol Obstet* 177 (Suppl): 23 (1993).