

GRAM NEGATİF ÇOMAK İNFEKSİYONLARINDA GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dilek ARMAN

Günümüzde dirençli mikroorganizma infeksiyonlarının tedavisi, başta yoğun bakım olmak üzere hastanenin her biriminde çalışan hekimin karşılaştığı güçlüklerdendir. Giderek artan immunsuprese hasta sayısı, girişim sıklığı ve yabancı cisim kullanımı yanında kimi zaman mikroorganizmanın direnç özelliğinin laboratuvar tanımındaki güçlük tedavi başarısını etkilemekte; antimikrobiyal kullanımı ile direnç gelişimi her ikisi de giderek artan oranları ile bir kısır döngü olarak karşımıza çıkmaktadır (9).

Uygun antibiyotik kullanımı için etkinliği belirlenmiş ajan seçilmeli, bu seçim sırasında hastadan izole edilen bakteriye ait veya lokal surveyans verileri ile ya da epidemi söz konusu ise yapılan araştırmalarla elde edilen sonuçlara uygun davranmalı ve tedavi sırasında cevap izlenmelidir. Direnç problemi göz önüne alınmadığında, laboratuvar sonuçları yetersiz ise, epidemiyolojik bilgi sağlanamıyorsa, epidemi söz konusu olduğunda araştırmaya geç başlandı ise uygun antibiyotik seçimi sağlanamamakta ve direkt olarak mortaliteyi artırmaktadır (5,8).

Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklardan *E.coli*, *Klebsiella* suşları, *Enterobacter* suşları, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* suşları nispeten sık görülebilen ve direnç nedeni ile tedavisi sorun oluşturan mikroorganizmalardır. *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* ise daha az görülmele birlikte tedavisi güç mikroorganizmalardır.

E.coli ve *Klebsiella* suşları arasında, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaza (ESBL) bağlı üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç sık karşılaşılan bir durumdur ve çoğunlukla aminoglikozit, tetrasiklin, kloramfenikol, trimetoprim ve sulfonamid direnci de birliktedir (7). Bu suşlar sefamisinler (sefoksitin), beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu (piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanat) ve çoğu zaman 4. kuşak sefalosporin (sefepim) ile tedavi edilebilirler. Ancak fazla miktarda veya birden fazla enzim varlığında beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar etkisiz de kalabilir (4). *E.coli* suşlarında kromozomal ya da *Klebsiella* suşlarında Amp C benzeri plasmid aracılı beta-laktamazların işe karışması ile tek tedavi seçeneği olarak karbapenemler (imipenem, meropenem) kalabilir (Tablo). Porin kanallarındaki değişiklikler kinolon ve beta-laktam+beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına dirence neden olabileceği gibi; ek porin mutasyonları veya çok seyrek olmakla birlikte *Klebsiella* suşlarında metalloenzimlere bağlı karbapenem direnci gelişebilir. Bu suşlar arasında isepamisin Türkiye-Yunanistan bölgesinde, diğer aminoglikozitlerden *in-vitro* daha etkili bulunmuştur (11).

Enterobacter suşları arasında sıkça görülen direnç paterni, kromozomal beta-laktamaza bağlı sefamisin ve inhibitörlü kombinasyonlar da dahil olmak üzere karbapenem dışında tüm beta-laktamlara karşı gelişen dirençtir. Bu, beta-laktamlarla karşılaşma sonucu yani tedavi sırasında gelişen bir direnç olup, *in-vitro* testlerde duyarlı saptansalar dahi bu ajanların *Enterobacter* infeksiyonlarında kullanımını sınırlamaktadır (1). Diğer taraftan sefepim beta-laktamaz afinitesi daha düşük, dış membrandan geçişi daha hızlı olması ve hedef afinitesi daha yüksek olması nedeni ile üçüncü kuşak sefalosporinlerden daha yüksek etkinlik gösterir. Karbapenemler güvenle seçilebilir ajanlardır. Beta-laktam dışı ajanlardan kinolonlar ve aminoglikozitlere direnç de bu suşlarda sık görüldüğünden tedavi seçiminde

Tablo. E.coli ve Klebsiella spp. infeksiyonlarında tedavi seçenekleri.

Bakteri	Direnç mekanizması	Direnç paterni	Etkili antibiyotikler
E. coli	ESBL	3. kuşak SS	Sefoksitin PT, TK, SeS 4.kuşak SS* Karbapenemler Aminoglikozit ? Kinolon ?
	Kromozomal Amp C	+ Sefoksitin PT, TK, SeS	Karbapenemler Aminoglikozit ? Kinolon ?
Klebsiella spp	ESBL	3. kuşak SS	Sefoksitin PT, TK, SeS Karbapenemler 4.kuşak SS * Aminoglikozit ? Kinolon ?
	Amp C benzeri β-laktamaz (P)	+ Sefoksitin PT, TK, SeS 4.kuşak SS	Karbapenemler Aminoglikozit ? Kinolon?
	Porin kaybı	+ PT, TK, SeS Aminoglikozit ? Kinolon?	Karbapenem
	Ek porin mut.	+ Karbapenem	?

*Yüksek inokulum söz konusu olduğunda etkisiz kalabilir

PT : piperasilin-tazobaktam

TK : tikarsilin-klavulanat

SeS : sefoperazon-sulbaktam

SS : sefalosporin.

duyarlılık durumlarına göre değerlendirilmeleri gerekmektedir (7). *Enterobacter* infeksiyonlarının tedavisinde geniş spektrumlu penisilinler ve sefalosporinler seçileceği zaman daima başka gruptan bir ajan ile kombine edilmeleri veya karbapenem seçilmesi uygun yaklaşım olacaktır.

Pseudomonas aeruginosa gün geçtikçe tedavisi daha da güçleşen mikroorganizmalardandır. Pek çok penisilin, sefalosporin, tetrasiklin, kloramfenikol, sulfonamid ve nalidiksik asite dirençlidir Nispeten düşük permeabilite gösteren dış membranı nedeni ile duyarlı bir suşta dahi tedavi antipsödomonal penisilinler, seftazidim, sefepim, aztreonam ve karbapenemlerle sınırlıdır. Doğal olarak mevcut kromozomal, indüklenebilir beta-laktamaz sentezi yanı sıra, çok sayıda farklı direnç mekanizması ve buna göre değişiklik gösterebilen direnç paterni söz konusu olabilir (10). Kinolon ve aminoglikozit antibiyotiklere giderek artan direnç, bu ajanların da tedavide kullanımını sınırlamaktadır. Modifiye edici enzim farklılığı nedeni ile *Enterobacteriaceae* üyelerinde saptanan isepamisine yüksek duyarlılık, bu suşlarda saptanmamıştır (11).

Pseudomonas aeruginosa suşlarında direncin yaygınlığı, birden fazla direnç paterninin bir arada bulunabilmesi ve kinolon ve karbapenemler de dahil olmak üzere tedavi sırasında direnç geliştirebilme özelliği belirli bir tedavi rejimi sunulmasını güçleştirmektedir. Lo-

kal epidemiyolojik veriler mutlaka izlenmeli ve daima farklı gruptan 2 etkili ajan ile kombinasyon seçilmelidir. Bu seçimin lokal duyarlılık verilerine göre sırası ile seftazidim / aztreonam / sefepim / karbapenem + aminoglikozit / kinolon olması en akılcı yaklaşımdır. Ancak ülkemizde muhtemelen Per-1 beta-laktamaz yaygınlığı nedeni ile piperasilin-tazobaktam ve sefoperazon-sulbaktam gibi inhibitörlü kombinasyonlara teorik bilgilere göre beklenenden yüksek duyarlılık oranları saptandığı da akılda tutulmalıdır.

Stenotrophomonas maltophilia'ya geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu giderek artan sayıda infeksiyonun etkeni olarak karşılaşılmaktadır. İndüklenebilir, kromozomal beta-laktamaz üretimine bağlı olarak penisilin, sefalosporin, klavulanat dışındaki inhibitörler ve karbapenemlere dirençlidir. Sefepim seftazidimden çok daha etkilidir (7). Aminoglikozitler de modifiye edici enzimler veya permeabilite değişiklikleri nedeni ile etkisiz kalmaktadır. Kinolonlar tedavi için seçenek olabilirse de porin mutasyonlarına bağlı ve kullanımla birlikte giderek artan direnç dikkati çekmektedir (14). Bu mikroorganizma için 3.kuşak kinolonlardan sparfloksasin ve klinafloksasinin, siprofloksasinden daha etkili olduğu değişik araştırmalarda in-vitro gösterilmiştir (7,14). Ancak siprofloksasin dirençli suşlarda daha düşük etkinlik göstermeleri klinik kullanım için dikkatli olunması gereğini ortaya koymaktadır. Bugün için en etkili ajanların trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ), tikarsilin-klavulanat ve minosiklin olduğu söylenebilir, ancak minosiklinin klinik etkinliği kesin değildir. TMP-SMZ'nin de bakteriyostatik bir ajan olması nedeni ile maksimal dozda (15-20 mg/kg/gün TMP) ve kombinasyonlar içinde kullanılması gerekir. Aztreonam-klavulanat kombinasyonu (2:1) in-vitro oldukça etkili bulunmasına rağmen ajanlar arasındaki farmakokinetik uyumsuzluk klinik kullanımını sınırlamaktadır (3). Günümüzde etkin olabilecek kombinasyonlar, TMP-SMZ + tikarsilin-klavulanat ± sefepimdir.

Burkholderia cepacia karakteristik olarak aminoglikozit ve pek çok beta-laktama dirençli ancak kotrimoksazol ve kloramfenikole duyarlıdır. Üreidopenisilin, üçüncü kuşak sefalosporin, kinolonlar duyarlılık ile ilgili epidemiyolojik verilere göre alternatif oluşturabilirler. Meropenem de uygun bir alternatif olabilir (13). Ampirik tedavide kombinasyon uygulanması akılcı olacaktır.

Acinetobacter suşlarında pek çok direnç mekanizması bir arada bulunur. Bugün hastanelerde izole edilen suşların büyük bir kısmı sefalosporinlere, aminoglikozitlere, bazen kinolonlara hatta karbapenemlere dirençlidir. Polimiksin B ve kolistin etkili olabilirse de yan etkileri klinik kullanımlarını sınırlamaktadır. Bir beta-laktamaz inhibitörü olan sulbaktam direk olarak penisilin bağlayıcı proteinler üzerinden etkiyerek bakterisidal etki sağlamaktadır (12). Değişik çalışmalarda klinik olarak da kabapenemler kadar etkili olduğu gösterilmiştir (2,6).

Görüldüğü gibi günümüzde giderek azalan alternatifler ile Gram negatif çomak infeksiyonlarının tedavisi sağlanmaya çalışılmaktadır. Bu nedenle direncin önlenmesine yönelik çalışmalar önem kazanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al.: Enterobacter bacteremia; clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy, *Ann Intern Med* 115:585 (1991).
- 2- Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, et al.: Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic factors, *Clin Infect Dis* 22:1026 (1996).

- 3- Garcia-Rodriguez JA, Sanchez GJE, Bellido MJL, Garcia GMI, Sanchez GE: Kinetics of antimicrobial activity of aztreonam/klavulanic acid (2:1) against *Xanthomonas maltophilia*, *J Antimicrob Chemother* 27:552 (1991).
- 4- Gür D: Beta-laktamazlar, *Flora 2 (Ek):3* (1997).
- 5- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting, *Chest* 118:146 (2000).
- 6- Jellison TK, McKinnon PS, Rybak MJ: Epidemiology, resistance and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam, *Pharmacotherapy* 21:142 (2001).
- 7- Kaye KS, Fraimow HS, Abrutyn E: Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms and clinical management, *Infect Clin North Amer* 14:293 (2000).
- 8- Luna CM, Vuvacich P, Niederman MS, et al: Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator associated pneumonia, *Chest* 111:676 (1997).
- 9- Palabıykoğlu İ, Tulunay M, Ünal N, et al: Bir reanimasyon ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri ve antibiyotik kullanımı, *Flora* 5:110 (2000).
- 10- Pechere JC, Köhler T: Patterns and modes of beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Microbiol Infect* 5:S15 (1999).
- 11- The Aminoglycoside Resistance Study Groups: The most frequently occurring aminoglycoside resistance mechanisms-combined results of surveys in eight region of the world, *J Chemother* 7 (Suppl 2):17 (1995).
- 12- Towner KJ: Clinical importance and antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp, *J Med Microbiol* 46:721 (1997).
- 13- Vartivarian S, Anaissie E: *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*, "Mandell GL, Douglas JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 2335, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 14- Vartivarian S, Anaissie E, Bodey G, Sprigg H, Rolston K: A changing pattern of susceptibility to antimicrobial agents: implications for therapy, *Antimicrob Agents Chemother* 38:624 (1994).