

## YOĞUN BAKIMDA ANTİBİYOTİK DİRENCİNİ ÖNLEMEDE YENİ YAKLAŞIMLAR

Halis AKALIN

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) antibiyotik direnci oldukça ciddi boyutlardadır ve dirençli bakterilerle infeksiyon, mortalitede artış ve yoğun bakımda yatış süresinin uzaması gibi önemli problemleri beraberinde getirmektedir.

YBÜ'de antibiyotik direncine yol açan nedenler:

1. Çapraz kontaminasyon,
2. Konak savunmasındaki problemler (invaziv işlemler ve altta yatan ciddi hastalıklar),
3. Antimikrobiklerin kullanımıdır (6).

Yoğun bakım üniteleri antibiyotiklerin en sık kullanıldığı ortamlardır ve hastanenin diğer kliniklerine göre buradaki antibiyotik kullanımı yaklaşık 10 kat fazladır. Yapılan tek günlük prevalans çalışmalarında YBÜ'de antibiyotik kullanım oranları yaklaşık % 60 olarak bulunmuştur (1).

Antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasındaki ilişkiyi destekleyen gözlemlere aşağıdaki durumlar örnek verilebilir:

- a. Antimikrobik kullanımındaki değişiklik direnç prevalansındaki değişikliklerle paraleldir.
- b. Önceden antibiyotik kullanımı dirençli bakterilerle infeksiyona neden olur.
- c. Hastanelerde direncin en yüksek olduğu alanlar antibiyotik kullanımının en yoğun olduğu alanlardır.
- d. Hastanın antibiyotik kullanım süresi arttıkça dirençli bakterilerle kolonizasyon insidansı da artmaktadır.
- e. Hastane infeksiyonlarında direnç toplum kökenli infeksiyonlara göre daha yüksektir (18).

Bununla birlikte antibiyotik kullanımı ile direnç arasındaki ilişki günümüzde en çok tartışılan konulardan biridir ve kullanım ile direnç gelişimi arasında doğrudan bir ilişki olmadığını savunular mevcuttur (4).

YBÜ'de antibiyotik direncinin ortaya çıkmasını ve yayılmasını önleyici stratejileri antibiyotik kullanımındaki stratejiler ve antibiyotik dışı stratejiler olmak üzere 2 grupta incelemek mümkündür (Tablo) (14).

Antibiyotiklerin kısıtlanması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin infeksiyon hastalıkları konsültanının onayı ile kullanılması hem antibiyotik harcamalarında, hem de direnç oranlarında azalmaya neden olmaktadır. Giamarellou ve Antoniadou (8), bir hastanede tüm geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamışlar ve kullanım için infeksiyon hastalıkları onayını istemişlerdir. Bu protokol sonunda antibiyotik kullanımında ve direnç oranlarında belirgin azalma saptamışlardır. Bu tür kısıtlamaların direnç ve maliyet üzerine olumlu etkileri başka bir çalışmada da açık olarak gösterilmiştir (20).

Sadece tek bir antibiyotiğin kısıtlanmasının ise gerek

epidemilerde, gerekse endemik ortamda kısıtlanan antibiyotiğin direnç problemini çözdüğü görülmektedir. Bir antibiyotiğin kısıtlanarak bir diğer antibiyotiğin aşırı kullanımı ise yeni bir direnç problemi yaratabilmektedir (1).

Antibiyotik kullanım stratejileri içerisinde diğerlerine göre daha yeni bir yaklaşım olan rotasyonel antibiyotik kullanımı (siklik antibiyotik kullanımı) ampirik tedavide seçilecek antibiyotiğin rotasyon şeklinde periyodik olarak değiştirilmesi temeline dayanmaktadır. Bu uygulamada belirli bir antibiyotik sınıfı ya da bir antibiyotik belirli bir süre için ampirik tedavide kullanılmamakta ve daha sonra tekrar kullanılmakta ve böylece seçici baskının kaldırılması hedeflenmektedir (14).

Bu konuya öncülük eden ilk çalışma Gerding ve ark. (7) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 10 yıllık bir süre içinde hastanede aminoglikozid kullanımı ile aminoglikozid direnci arasındaki ilişki analiz edilmiş, gentamisin yerine amikasin kullanımı ile gentamisin direncinde anlamlı azalma saptanmış, gentamisinin tekrar kullanıma girmesi ile direnç artışı olduğu bildirilmiştir. Rotasyonun devam etmesi sonucu tekrar amikasin kullanılmış ve daha sonra gentamisinin ikinci kez kullanıma girmesi ile direncin artmadığı saptanmıştır.

Kollef ve ark. (13) ise bir kardiyak cerrahi ünitesinde yaptıkları çalışmada Gram negatif çomaklara bağlı infeksiyon şüphesi olan hastaların ampirik tedavisinde 6 aylık sürelerle önce seftazidim, daha sonra siprofloksasin kullanmışlar ve antibiyotik rotasyonuna bağlı olarak Gram negatif çomakların neden olduğu ventilatörle ilişkili pnömoni insidansında anlamlı azalma olduğunu saptamışlardır.

Gruson ve ark. (9)'nın yaptıkları çalışmada ise antibiyotik rotasyonu ve kısıtlanması ile ventilatörle ilişkili pnömoni insidansında belirgin azalma ve antibiyotik duyarlılık oranlarında iyileşme olduğu bildirilmiştir.

Hastanemiz Reanimasyon ve YBÜ'de yaptığımız bir çalışmada hastaların sürekli olarak infeksiyon hastalıkları konsültanı tarafından izlenmesi ve sefoperazon/sulbaktam ile imipenemin ampirik tedavide hastadan hastaya sürekli değiştirilmesi ve siprofloksasinin ampirik tedavi şemasından çıkarılması sonucu mortalitede belirgin değişiklik olmaksızın antibiyotik direnç oranlarında anlamlı azalma saptanmıştır (2).

Antibiyotiklerin rotasyon yapılarak kullanılması konusundaki çalışmalara genel olarak bakıldığında alınan olumlu sonuçları aşağıdaki gibi sınıflamak mümkündür:

1. Antibiyotik direncinde azalma,
2. Yoğun bakım infeksiyonlarının insidansında azalma (özellikle ventilatörle ilişkili pnömoni),

Tablo. YBÜ'de antibiyotik direncinin ortaya çıkması ve yayılmasını önleyici stratejiler.

#### I. Antibiyotik kullanımındaki stratejiler:

1. Antibiyotik kullanımının klavuz ve protokoller kullanılarak yapılması (optimal hale getirilmesi)
2. Antibiyotik kullanımı ve direnç profiline dayanarak hastane formüllerinde sınırlama veya kısıtlama
3. Gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak (endikasyon varlığında antibiyotik kullanımı)
4. Yoğun bakım ünitelerine özgül antibiyogramlar (tedaviye klavuz olabilecek)
5. Uygun ampirik antibiyotik kullanımı (lokal epidemiyolojik bulgulara dayanarak uygun antibiyotik seçimi)
6. Rotasyon şeklinde antibiyotik kullanımı (heterojen antibiyotik kullanım politikaları)

#### II. Antibiyotik dışı stratejiler:

1. Enfeksiyon kontrolü
2. İnvaziv girişimlerde aseptik yöntemlerin kullanılması
3. Dezenfeksiyon
4. İzolasyon

3. Enfeksiyonların ampirik tedavisinde uygun antibiyotik kullanım oranlarında iyileşme,

4. Dirençli Gram negatif çomak ve Gram pozitif kok enfeksiyonlarında azalma,

5. Mortalitede ve enfeksiyonla ilişkili mortalitede azalma,

6. Tedavi maliyetlerinde azalma,

7. Dirençli Gram negatif çomaklarla kolonizasyonda azalma (12-15,17).

Bununla birlikte bu stratejinin dirençli Gram negatif çomaklar ile kolonizasyonu ve enfeksiyonu azaltmadığını, YBÜ'de vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunu etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (16,19). Nötropenik hastalarda yapılan bir çalışmada ise direnç üzerine belirgin etki gözlenmemekle birlikte, enterokok enfeksiyonlarında artış bildirilmiştir (5).

Genetik olarak bakıldığında antibiyotik rotasyon programlarının başarısı veya başarısızlığı üzerine bakterilerin antibiyotiklere direncinde önemli rol oynayan integronların etkilerinin mevcut olabileceği düşünülmektedir. İntegronlar çevredeki baskıya (antibiyotik vd.) yanıt olarak ortamdaki direnç genlerini yakalama ve harekete geçirme kapasitesine sahiptirler. Gen kaseti olarak integrona giren direnç genleri

bakteride yeni direnç problemlerine neden olabilmektedir. Antibiyotik rotasyon politikaları ile bu gen kasetlerinin integrondan kaybının mümkün olabileceği düşünülmektedir (11).

Tüm bu çalışmalara karşın rotasyon uygulamasında hangi antibiyotikler kullanılabilir, rotasyon süreleri ne kadar olmalıdır, Gram pozitif kok enfeksiyonlarında uygulanabilirlik, maliyet gibi sorular henüz yanıtlanmamıştır (1,10).

Bazı yazarlar direnç gelişimi açısından yüksek potansiyele sahip antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıkları konsültasyonuna bırakılması halinde böyle bir rotasyon uygulamasının gerekli olmadığını, rotasyon politikalarının dirençte sadece dalgalanmalara yol açacağını, direnç oranlarını düşürmeyeceğini öne sürmekte ve ayrıca yüksek direnç potansiyeline sahip antibiyotiklerin YBÜ'lerinde rotasyonunun yeni direnç problemleri yaratabileceğini düşünmektedir (3,4).

Antibiyotiklerin kullanımındaki stratejiler antibiyotik direncinin önlenmesinde ümit verici olmakla birlikte, bu stratejiler tek başına YBÜ'de antibiyotik direncini önlemede çözümler olarak kabul edilmemeli, bu stratejilerle birlikte enfeksiyon kontrol önlemleri ödün verilmeksizin uygulanmalıdır. Ayrıca eğitim çalışmaları ile bu politikalar desteklenmelidir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Akalın H: Yoğun bakımlarda direnç gelişmesini önleme yöntemleri, *ANKEM Derg* 15:425 (2001).
- 2- Akalın H, Kahveci F, Özakin C et al: Influences of alternate therapy protocol and continuous infectious disease consultation on antibiotic susceptibility in ICU, *Intensive Care Med* 25:1010 (1999).
- 3- Cunha BA: Antibiotic resistance. Control strategies, *Crit Care Clin* 14:309 (1998).
- 4- Cunha BA: Effective antibiotic-resistance control strategies, *Lancet* 357:1307 (2001).
- 5- Dominguez EA, Smith TL, Reed E, Sanders CC, Sanders WE: A pilot study of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit, *Infect Control Hosp Epidemiol* 21 (Suppl):4 (2000).
- 6- Fridkin SK: Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units, *Crit Care Med* 29 (Suppl):64 (2001).
- 7- Gerding DN, Larson TA, Hughes RA et al: Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: 10 years of experience in one hospital, *Antimicrob Agents Chemother* 35:1284 (1991).
- 8- Giamarellou H, Antoniadou A: The effect of monitoring of antibiotic use on decreasing antibiotic resistance in the hospital, "Symposium on Antibiotic Resistance: Origins, Evolution, Selection and Spread, p 76, Ciba Foundation, London (1997).
- 9- Gruson D, Hilbert G, Vardas F et al: Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram negative bacteria, *Am J Respir Crit Care Med* 162:837 (2000).

- 10- Ibrahim KH: Intensive care unit antimicrobial resistance and the role of the pharmacist, *Crit Care Med* 29 (Suppl):108 (2001).
- 11- John JF, Rice LB: The microbial genetics of antibiotic cycling, *Infect Control Hosp Epidemiol* 21 (Suppl):22 (2000).
- 12- Kollef MH: Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit, *Crit Care Med* 29 (Suppl):135 (2001).
- 13- Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V: Scheduled change of antibiotic classes. A strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumoniae, *Am J Respir Crit Care Med* 156:1040 (1997).
- 14- Kollef MH, Ward S, Sherman G et al: Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices, *Crit Care Med* 28:3456 (2000).
- 15- Moss WC, Beers MC, Johnson E et al: Pilot study of antibiotic cycling in a pediatric intensive care unit, *Crit Care Med* 30:1877 (2002).
- 16- Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, Kollef M, Mundy LM: Acquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit, *Clin Infect Dis* 33:51 (2001).
- 17- Raymond DP, Pelletier SJ, Sawyer RG: Antibiotic utilization strategies to limit antimicrobial resistance, *Semin Respir Crit Care Med* 23:497 (2002).
- 18- Schlaes DM, Gerding DN, John JF et al: Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals, *Clin Infect Dis* 25:584 (1997).
- 19- Toltzis P, Dul MJ, Hoyen C et al: The effect of antibiotic rotation on colonization with antibiotic resistant bacilli in a neonatal intensive care unit, *Pediatrics* 110:707 (2002).
- 20- White AC, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB: Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes, *Clin Infect Dis* 25:230 (1997).