

AMİKASİNİN ÇOĞUL DİRENÇLİ BAKTERİLERLE GELİŞEN İNFEKSİYONLARDA KLİNİK ETKİNLİĞİ

H Erdal AKALIN¹, Yavuz ÖZİŞİK¹, Ahmet OKTAY², Ali OTO¹,
Muzaffer BAYKAL¹

ÖZET

Amikasin, özellikle diğer aminoglikozid grubu antibiyotiklere dirençli bakterilere etkili bir antibiyotiktir. Bu çalışmada, çoğul dirençli gram-negatif bakterilerle infekte olan 37 hastada amikasinin klinik etkinliği incelenmiştir. Hastaların 18'inde üst üriner sistem infeksiyonu, 13'ünde bakteremi ve 6'sında diğer infeksiyonlar saptanmıştır. Hastaların çoğunda ciddi bir hastalık olup, 6'sı *P.aeruginosa* ile infekte idiler. Hastaların hepsinde klinik olarak tam iyileşme ve mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmıştır. Dört hastada kreatininde yükselme saptanmış, bunların ikisinin kronik renal yetmezlikli hastalar olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada amikasinin çoğul dirençli bakterilerle gelişen infeksiyonlarda başarılı olduğu gösterilmiş, özellikle hastane infeksiyonlarında ve immunosuprese hastalarda kullanılabilceği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

Clinical efficacy of amikacin in the treatment of infections with multiple-resistant bacteria.

In this study, 37 patients with serious infections caused by multiple-resistant gram-negative bacilli were treated with amikacin. There were 18 patients with upper urinary tract infections, 13 with bacteremia and 6 with various other infections. All patients who received amikacin were cured. In all of them bacteriological eradication was achieved. In four patients nephrotoxicity was observed, two of them were patients with chronic renal failure.

In this study, amikacin was found to be efficacious in the treatment of infections due to multiple-resistant gram-negative bacilli. Amikacin has a place in the treatment of hospital infections in the immunocompromised host.

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

2. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Altunizade, İstanbul.

GİRİŞ

Çoğul dirençli gram-negatif bakteriler ciddi infeksiyonlarda gittikçe artan sıklıkta etken olmaktadır. Bu bakterilerin çoğu gentamisine dirençli bulunmaktadır (10, 15). Yapı olarak kanamisine benzer olan amikasin, çoğu aminoglikozidlere dirençli bakterilere etkin bir aminoglikozid antibiyotiktir (10, 12). Daha önce yapılan çalışmalarda amikasinin hastanemizde de hem aminoglikozidlere, hem de diğer antibiyotiklere dirençli bakterilere in-vitro olarak etkin olduğu gösterilmiştir (1, 2).

Bu çalışmada amikasinin çoğul dirençli gram-negatif bakterilerle gelişen ciddi infeksiyonlarda klinik etkinliği incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı servislerinde çeşitli nedenlerle tedavi gören ve çoğul dirençli bakterilerle ciddi infeksiyon gelişen 37 hastada amikasin tedavisi uygulanmıştır. Bu hastaların hepsinde infeksiyon etkeni olan organizmalar gentamisin, tobramisin ve netilmisine dirençli bulunmuştur. Bunların yanısıra çoğu beta-laktam antibiyotiklerin de bu bakterilere etkisiz olduğu saptanmıştır.

Hastalardan tedavi öncesi kan (en az üç kez), idrar ve gerekli diğer kültürler alınmıştır; infeksiyon tanısını koymak için gereken tüm tanı yöntemleri de uygulanmıştır.

Klinik ve laboratuvar kullanım için amikasin Bristol-Myers International, New York, N.Y. tarafından başlanmıştır. Antibiyotik tedavisi öncesinde alınan kültürlerde üreyen bakterilerin duyarlılıkları disk yöntemi ile saptanmıştır (4). Kullanılabilecek başka antibiyotik yoksa amikasin tedavisi verilmiştir. Amikasin 15 mg/kg/gün dozunda, iki eşit dozda, 12 saatte bir, intravenöz infüzyon (30 dakika) veya intramuskuler olarak verilmiş, günlük doz 1 gramı geçmemiştir. Renal yetmezliği olan hastalarda doz, kreatinin klirensine göre hesaplanmıştır.

Bütün hastalarda tedavi öncesi, tedavi sırasında ve sonrasında tam kan sayımı, renal, hepatik ve hematolojik testler yapılmıştır. Sekizinci sinir toksisitesi olabilecek hastalar için audiogram yapılması planlanmıştır.

BULGULAR

Amikasin tedavisi 37 hastaya uygulanmıştır. Bu hastaların yaş, cins, klinik durum ve infeksiyonla birlikte bulunan hastalıkları tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların çoğunun klinik durumlarının ağır olduğu ve infeksiyon ile birlikte önemli hastalıkları bulunduğu görülmüştür.

Tablo 1. Amikasin tedavisi uygulanan hastaların özellikleri.

Toplam hasta	37
Erkek	23
Kadın	14
Yaş ortalaması (Yıl)	43.3 (18-76)
Klinik durum	
Kritik	32
Orta	5
Birlikte bulunan hastalık	
Renal	14
Hematolojik malignansi	6
Diabetes mellitus	5
Kardiovasküler	3
Gastrointestinal	2
Non-hematolojik malignansi	2
Kollagen doku hastalığı	2
Pulmoner	1
Nörolojik	1
Paroksizmal nokturnal hemoglobinuri	1

Amikasin kullanılan hastalarda saptanan infeksiyonlar ve bunların etkenleri tablo 2'de sunulmuştur. Hastaların % 49'unda üst üriner sistem infeksiyonu, % 35'inde bakteremi saptanmıştır. Tedavi gören hastaların 11'inde (% 30) gelişen infeksiyonun hastane infeksiyonu olduğu görülmüştür. Bunların 5'i bakteremi, diğerleri ise üriner sistem ve cerrahi sonrası yara infeksiyonlarıdır.

Tablo 2. Amikasin tedavisi uygulanan hastalarda saptanan infeksiyonlar ve etkenleri.

İnfeksiyon (sayı)	Proteus	Enterobacter	E.coli	Pseudomonas	Klebsiella
Üriner sistem (18)	9	3	4	1	1
Bakteremi (13)*	1	6	4	4	-
Diğer (6)**	2	1	2	1	-
Toplam (37)	12	10	10	6	1

* : İki hastadan ikişer bakteri üretilmiştir.

** : Yumuşak doku 3, pnömoni 2, mediastinit 1.

Üriner sistem infeksiyonlu hastaların çoğunda indol (+) *Proteus*'un etken olduğu görülmüş, bunların hepsinde tam klinik iyileşme saptanmış, mikrobiyolojik olarak da bakterilerin tümünün eradike edildiği gözlenmiştir (Tablo 3).

Bakteremisi olan hastaların kan kültürlerinde *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *E.coli* ve indol (+) *Proteus* izole edilmiş, iki hastada miks bakteremi olduğu gözlenmiştir. Bu hastalarda da klinik ve mikrobiyolojik sonuçların başarılı olduğu tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. Amikasin tedavisi uygulanan hastalarda alınan sonuçlar.

İnfeksiyon	Klinik sonuç	Mikrobiyolojik sonuç
	Tam iyileşme (%)	Eradikasyon (%)
Üriner sistem	18/18 (100)	18/18 (100)
Bakteremi	13/13 (100)	15/15 (100)
Diğer	6/6 /100)	6/6 (100)

Diğer infeksiyonlar arasında yumuşak doku infeksiyonu, pnömoni ve mediastinit bulunmaktadır. Bunların hepsinde de tam iyileşme ve mikrobiyolojik eradikasyon elde edilmiştir.

Amikasin tedavisi sırasında iki hastada (% 5) tedavi öncesine göre kreatininde 0.5 mg/dl'nin üzerinde artma saptanmıştır. Ayrıca renal yetmezliği olan iki hastada da tedavi sonrası kreatinin değerleri tedavi öncesinden 1 mg/dl'den daha yüksek bulunmuştur. Bu dört hasta birlikte alınırsa, nefrotoksisite % 10.8 oranındadır. Hastalarda bunun dışında önemli bir yan etki saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada amikasin dışındaki aminoglikozid ve beta-laktam antibiyotiklere dirençli bakterilerle gelişen infeksiyonları olan hastalarda amikasin tedavisi ile hem klinik, hem de mikrobiyolojik olarak başarılı sonuç alınmıştır. Hastaların üçte birinde hastane infeksiyonlarının olmasına rağmen bu sonuçların alınması amikasinin çoğul dirençli bakterilere karşı yalnız in-vitro değil, in-vivo olarak da çok etkili olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada amikasin tedavisi gören hastaların büyük çoğunluğu kritik hastalar olup, infeksiyonla birlikte diğer ciddi sorunları da bulunmakta idi. Bu hastalarda amikasinle alınan başarılı sonuçlar, bu antibiyotiğin kritik ve ciddi sorunları olan hastalarda da ağır gram-negatif bakteriyel infeksiyonlarda güvenle kullanılabilceğini ortaya koymaktadır. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda da amikasinin çoğul dirençli bakterilerle gelişen hastane infeksiyonlarında veya immunosuprese hastalarda başarı ile kullanılabilceği gösterilmiştir (7, 8, 18).

Yurdumuzda gram-negatif bakterilerin çoğunun antibiyotiklere dirençli hale geldikleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (2, 17). Ayrıca özellikle bazı aminoglikozid antibiyotiklere karşı direnç çok yüksek oranlara ulaşmıştır (1, 2). Aminoglikozid antibiyotiklere dirençte en önemli mekanizma bakterilerde bu antibiyotikleri inaktive (modifiye) eden enzimlerin varlığıdır (6, 13). Bu enzimlerin dağılımı coğrafik farklılıklar gösterir (14). Daha önce yapılan çalışmalarda yurdumuzda ANT-2" ve ACC-3 II enzimlerinin diğerlerinden daha fazla olduğu gösterilmiştir (3, 16). Bu enzimler sırası ile gentamisin ve tobramisin; gentamisin, tobramisin ve netilmisin inaktive etmektedirler. Buna karşılık amikasinin etkileri yoktur. Enzimlerin dağılımı hastane içi ve dışı bakterilerde benzer bulunmuştur (16). Bu nedenle amikasinin hem hastane, hem de hastane dışında gelişen ciddi gram-negatif infeksiyonlarda empirik tedavide ilk seçilecek aminoglikozid antibiyotik olarak görülmektedir.

Amikasinin yaygın kullanılması sonucu bu antibiyotiğe karşı direnç gelişmesi bazı çalışmalarda gösterilmiştir (9). Bu direnç AAC-6'I enzimini taşıyan bakterilerin çoğalması ile ortaya çıkmaktadır. Ancak yapılan bazı çalışmalarda yaygın amikasin kullanımının bu antibiyotiğe direnci arttırmadığı gibi, diğer aminoglikozid antibiyotiklere direnci de azalttığı saptanmıştır (5, 11). Bütün bunlara rağmen amikasinin de diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, yalnız indikasyon olduğu zaman, yeterli doz ve sürede kullanılması bu antibiyotiğe direnç gelişmesini azaltacak ve geciktirecektir.

KAYNAKLAR

1. Akalın E, Baykal M: Gram-negatif bakterilerin aminoglikozit grubu antibiyotiklere dirençlilikleri, *Mikrobiol Bül* 16: 1 (1982).
2. Akalın H E, Köksal I, Kardeş T: Antibiotic susceptibility of gram-negative bacteria, *Antibiotika Monitor VI*: 104 (1985).
3. Akalın H E, Lolans V: Comparison of enzyme-mediated aminoglycoside resistance in gram-negative bacilli isolated in Turkey and the United States, *J Infect Dis* 148: 1128 (1983).
4. ASM-2: *Performance Standarts for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests*, 2. baskı, NCCLS, Villanova (1979).
5. Betts R F, Valenti W M, Chapman S W, Chonmaitree T, Mowrer G, Pincus P, Messner M, Robertson R: Five-year surveillance of aminoglycoside usage in a university hospital, *Ann Intern Med* 100: 219 (1984).
6. Davies J, Courvalin P: Mechanisms of resistance to aminoglycosides, *Am J Med* 62: 868 (1977).
7. Doughty S C, Martin R R, Greenberg S B: Treatment of hospital-acquired infections with amikacin, *Am J Med* 62: 889 (1977).
8. Guerrant R L, Strausbaugh L J, Wenzel R P, Hamory B H, Sande M A: Nosocomial bloodstream infections caused by gentamicin-resistant gram-negative bacilli, *Am J Med* 62: 894 (1977).

9. Levine J F, Maslow M J, Leibowitz R E, Pollock A A, Hanna B A, Schaeffler S, Simberkoff M S, Rahal J J Jr: Amikacin-resistant gram-negative bacilli: Correlation of occurrence with amikacin use, *J Infect Dis* 151: 295 (1985).
10. Moellering R C, Wennersten C, Kunz L J, Poitras J W: Resistance to gentamicin, tobramycin and amikacin among clinical isolates of bacteria, *Am J Med* 62: 873 (1977).
11. Moody M, DeJongh C A, Schimpff S C, Tillman G L: Longterm amikacin use: effects on aminoglycoside susceptibility pattern of gram-negative bacilli, *JAMA* 248: 1199 (1982).
12. Price K E, DeFuria M D, Pursiano T A: Amikacin, an aminoglycoside with marked activity against antibiotic-resistant clinical isolates, *J Infect Dis* 134 (Suppl): S249 (1976).
13. Shannon K, Phillips I: Mechanisms of resistance to aminoglycosides in clinical isolates, *J Antimicrob Chemother* 9: 91 (1982).
14. Shimizu K, Kumada T, Hsieh W-C, Chung H-Y, Chong Y, Hare R S, Miller G H, Sabatelli F J, Howard J: Comparison of aminoglycoside resistance patterns in Japan, Formosa, Korea, Chile, and the United States, *Antimicrob Agents Chemother* 28: 282 (1985).
15. Shelling C F T, Ronald A R, Cates C Y, et al: Resistance of gram-negative bacilli to gentamicin, *J Infect Dis* 124 (Suppl): S264 (1971).
16. Torun M, Akalın H E, Alaçam R: Enzyme-mediated aminoglycoside resistance in gram-negative bacilli, *Antibiotika Monitor* VI: 98 (1985).
17. Töreci K, Çetin E T, Anđ Ö: Antibiotic susceptibility of 7726 bacterial strains isolated from clinical specimens, *ASM Current Chemotherapy*: 553 (1978).
18. Young L S, Meyer-Dudnik D V, Hindler J, Martin W J: Aminoglycoside in the treatment of bacteremic infections in immunocompromised host, *J Antimicrob Chemother* 8 (Suppl A): 121 (1981).