

Yoğun Bakım Ünitelerinde *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve Diğer Tedavisi Zor Gram Negatif Bakteriler

Dr. Halis AKALIN*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

Altta yatan ciddi hastalıklar ve yapılan invaziv Agirışimler nedeniyle yoğun bakım ünitelerindeki hastalar infeksiyonlar açısından büyük risk altındadırlar.

Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyonların dağılımını hastanedeki diğer kliniklere göre farklılık gösterir. En sık olarak pnömoniler (%30), üriner sistem infeksiyonları (%25), bakteremi (%16) ve cerrahi yara infeksiyonları (%8) görülür (1,2).

Yoğun bakım ünitesinde kazanılan infeksiyonlarda etyolojiyi etkileyen en önemli faktörler buradaki kalma süresi ve önceden antibiyotik kullanımınıdır. Fransa'da yapılan bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinde "extended-spectrum beta-laktamaz (ESBL)" üreten bir *Enterobacteriaceae* epidemisinde, bu mikroorganizmanın kazanılma riski ilk haftada %4.2 iken, 4. haftada %24 olarak bulunmuştur. Yine hastanede kazanılan pnömonilerde erken ve geç dönemde etyolojide önemli farklar mevcuttur (3,4).

Yoğun bakım üniteleri hastanelerde antibiyotiklerin en çok kullanıldığı ortamlardır. Önceden antibiyotik alımı çoklu direnç gösteren bakterilerin ortaya çıkışına iki temel mekanizmayla ne-

den olur. Birincisi, antibiyotikler intestinal florayı modifiye ederek dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonuna neden olurlar. Örneğin, önceden 3. kuşak sefalosporin, florokinolon veya vankomisin kullanımı vankomisin dirençli enterokok (VRE) için risk faktörüdür. İkincisi, antibiyotikler indüklenebilir beta-laktamaz üreten *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia* spp. ve *Citrobacter freundii* gibi gram negatif basillerin seçilmesine neden olabilirler (5-7).

Bunlara ek olarak, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalar eksojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna ve endojen olarak dirençli mikroorganizmaların çoğalmasına daha az dirençlidir. Sürekli olarak hastaların varlığı, bakım veren personel ile yakın temas, infeksiyon kontrol önlemlerinin ihmal edilmesi ve mikroorganizmaların dış ortama dirençliliği çapraz kontaminasyonu kolaylaştırır. Her ne kadar yoğun bakım üniteleri dirençli bakterilerin tek kaynağı olarak algılansa da, dirençli mikroorganizmaların önemli bir bölümü burada kazanılmamıştır, yani endojendir (8-10).

Son yıllarda hastane infeksiyonlarında ve yoğun bakım ünitelerinde etken olan mikroorganizmaların dağılımına bakıldığında gram pozitif kokların ve *Candida*'ların dikkate değer bir biçimde arttığı görülmektedir (11,12).

Bununla birlikte gerek yurt dışı gerekse ülkemizden bildirilen bakteri dağılımlarına bakıldığında gram negatif basillerin de önemini koruduğunu (Tablo 1 ve 2) ve oldukça önemli bir bö-

Tablo 1. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki Yoğun Bakım Ünitelerinde İzole Edilen Bakterilerin Dağılımı (İlk 5 sıra).

Araştırmacı	Horon T.	Jarlier V.	Verbist L.	Hanberger
Analiz	Genel	Gram negatif	Gram negatif	Gram negatif
Yıl	1986-88	1990	1993	1994-95
Ülke	ABD	Avrupa ve ABD	Avrupa	Avrupa
1	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
2	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
3	KNS	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Enterobac.</i> spp.
4	Enterokok	<i>Acineto.</i> spp.	<i>Enterobac.</i> spp.	<i>Klebsiella</i> spp.
5	<i>E. coli</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus</i> spp.	<i>Acineto.</i> spp.

KNS: Koagülaz negatif stafilokok

Tablo 2. Ülkemizde Yoğun Bakım Ünitelerinde İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Dağılımı.

Araştırmacı	Gür D.	Uzel S.	Leblebicioğlu H.	Akalın H.
Yıl	1994-95	1994	1995	1995
Merkez	Çok merkezli	İstanbul Tıp Fak.	Ondokuz Mayıs Üniv.	Uludağ Üniv.
1	<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>A. baumannii</i>
2	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i>
3	<i>E. coli</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>K. pneumoniae</i>
4	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>E. ictaluri</i>
5	<i>Acinetobacter</i> spp.			<i>E. cloaceae</i>

lümü solunum yollarından izole edilmek üzere *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. ve *Escherichia coli*'nin yoğun bakım ünitelerinde en sık karşılaştığımız gram negatif basiller olduğunu görmekteyiz (13-19).

BU MİKROORGANİZMALARLA OLUŞAN İNFEKSİYONLARIN TEDAVİSİ NİÇİN ZORDUR?

a. Antibiyotik Direnç Oranları Ne Durumdadır?

1970'li yıllarda başlayan gram negatif mikroorganizmalardaki direnç sorunu günümüzde oldukça ciddi boyutlara ulaşmıştır. Yaşadığımız direnç problemlerinin antibiyotik kullanımı ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (20,21).

ABD, Avrupa ve ülkemizdeki yoğun bakım ünitelerinde izole edilen bazı gram negatif basillerin antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 3, 4, 5, 6 ve 7'de verilmiştir (15-18,22).

Yoğun bakım ünitelerimizdeki 1997 yılı direnç oranlarına bakıldığında *P. aeruginosa* için etkili antibiyotiklerin imipenem, sefoperazon/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam ve amikasin olduğunu görmekteyiz. Bununla birlikte etkili bu antibiyotiklere bile duyarlılık oranları %40-60 arasında değişmektedir. *Acinetobacter* spp. ve *Klebsiella* spp. için etkili antibiyotikler imipenem ve sefoperazon/sulbaktam olarak görülmektedir. *Klebsiella* spp.'de 3. kuşak sefalosporinler, aminoglikozidler ve siprofloksasine dikkate değer derecede direnç artışı mevcuttur. ESBL kodlayan plazmid kaynaklı olabileceğini düşündüğümüz bu direnç paterni yurtdışından bildirilenlere göre ülkemizde daha sık görülmektedir (23,24).

Enterobacter spp.'de seftazidim ve seftriaksona karşı yüksek dirençte büyük olasılıkla sınıf I kromozomal beta-laktamazlar rol oynamaktadır. *E. coli* için duyarlılık oranları diğerlerine göre da-

Tablo 3. *P. aeruginosa*'da Antibiyotik Duyarlılık Oranları (%).

Antibiyotik	T/C	PTZ	CFS	CEF	CAZ	CIP	IMP	GEN	AMI
Fekete T, 1992 (Tüm hastane)	81	-	-	86	84	88	85	79	97 (T)
Verbist L, 1992	-	-	-	69*	76	-	80	-	-
Hanberger H, 1995	-	81	-	-	86	65	76	54	87
Gür D, 1995	-	63	-	-	70	50	71	27	74
Uzel S, 1994	-	-	86	-	53	64	81	17	89 (T)
Akalin H, 1995	-	-	75	-	62	76	74	46	69
NPRS-1997	-	50	-	42	40	36	43	21	56
Akalin H, 1997	-	-	49	-	21	45	60	13	40

T/C: Tikarsilin/klavulanat, PTZ: Piperasilin/tazobaktam, CFS: Sefoperazon/sulbaktam, CEF: Sefepim, CAZ: Seftazidim
CIP: Siprofloksasin, IMP: İmipenem, GEN: Gentamisin, AMI: Amikasin, T: Tobramisin, *Sefpirom, -: Bakılmamış

Tablo 4. *Acinetobacter* spp.'de Antibiyotik Duyarlılık Oranları (%).

	CFS	IMP	CAZ	PTZ	GEN	AMI	CIP
Hanberger H, 1995	-	91	30	56	34	64	22
Verbist L, 1992	-	95	70	-	-	-	-
Gür D, 1995	-	92	22	14	39	56	45
Uzel S, 1994	64	85	-	-	23	60	53
Akalin H, 1995 (<i>A. baumannii</i>)	67	81	7	-	4	29	32
NPRS, 1997	-	69	15	14	15	48	47
Akalin H, 1997 (<i>A. baumannii</i>)	84	87	18	-	7	29	6

PTZ: Piperasilin/tazobaktam, CFS: Sefoperazon/sulbaktam, CAZ: Seftazidim, CIP: Siprofloksasin
IMP: İmipenem, GEN:Gentamisin, AMI: Amikasin, -: Bakılmamış

ha iyi olmakla birlikte imipenem dışındaki beta-laktamlara, aminoglikozidlere ve siprofloksasine direnç burada da dikkati çekmektedir ve bundan da ESBL'yi kodlayan plazmid sorumlu olabilir. Bu sık karşılaştığımız gram negatif basillerde görülen dirençten sorumlu olan mekanizmalar Tablo 8'de gösterilmiştir (20,25-27).

b. Klinik Çalışmaların Sonuçları Bize Ne Göstermektedir?

Burada *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *E. cloacae* gibi gram negatif basiller için bildirilen, tedavi ve prognozu içeren çalışmalar özetlenmiştir.

P. aeruginosa

Bakteremilerde mortalite oranı %47'ye kadar

çıkılmaktadır. Beta-laktam + aminoglikozid kombinasyonu, monoterapiye göre mortaliteyi azaltmaktadır. Hilf ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada beta-laktam + aminoglikozid kombinasyonu alan hastalarda mortalite %27 iken, monoterapi alan hastalarda mortalite %47 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kombinasyon tedavisinin in vitro olarak sinerjistik olması veya olmasının prognoz üzerine etkisi saptanmamıştır (28).

Fagon ve arkadaşları bronkoskopik yöntem kullanılarak alt solunum yolu örneğinin incelendiği ve tanı konduğu *P. aeruginosa* veya *A. baumannii* pnömonilerinde (ventilatörle ilişkili pnömoni), pnömoniyeye atfedilen mortalite oranını %42.8 olarak saptamışlardır (29).

Tablo 5. *Klebsiella* spp.'de Antibiyotik Duyarlılık Oranları (%).

	CFS	IMP	CAZ	CRO	PIP	PTZ	GEN	AMI	CIP
Hanberger H, 1995	-	100	80	88	57	90	89	91	82
Gür D, 1995	-	94	35	40	15	35	33	67	61
Uzel S, 1994 (<i>K. pneumoniae</i>)	61	98	-	17	-	-	12	19	88
Akalın H, 1995 (<i>K. pneumoniae</i>)	70	86	33	27	-	-	41	88	86
Akalın H, 1997 (<i>K. pneumoniae</i>)	92	93	17	23	-	-	24	71	75

PTZ: Piperasilin/tazobaktam, CFS: Sefoperazon/sulbaktam, CAZ: Seftazidim, CRO: Seftriakson, PIP: Piperasilin
CIP: Siprofloksasin, IMP: İmipenem, GEN: Gentamisin, AMI: Amikasin, -: Bakılmamış

Tablo 6. *Enterobacter* spp.'de Antibiyotik Duyarlılık Oranları (%).

	IMP	CAZ	CRO	PIP	PTZ	GEN	AMI	CIP
Hanberger H, 1995	98	64	66	59	69	83	92	80
Gür D, 1995	90	42	34	25	27	27	81	80
NPRS, 1997 (indüklenebilir)	100	44	38	-	38	47	79	82

PTZ: Piperasilin/tazobaktam, CFS: Sefoperazon/sulbaktam, CAZ: Seftazidim, CRO: Seftriakson, PIP: Piperasilin
CIP: Siprofloksasin, IMP: İmipenem, GEN: Gentamisin, AMI: Amikasin, -: Bakılmamış

Tablo 7. *E. coli*'de Antibiyotik Duyarlılık Oranları (%).

	PIP	PTZ	CRO	CAZ	IMP	AMI	GEN	CIP
Hanberger H, 1995	61	97	99	99	100	99	96	98
Gür D, 1995	36	70	81	83	98	93	78	84

PTZ: Piperasilin/tazobaktam, CFS: Sefoperazon/sulbaktam, CAZ: Seftazidim, CRO: Seftriakson, PIP: Piperasilin
CIP: Siprofloksasin, IMP: İmipenem, GEN: Gentamisin, AMI: Amikasin

Brewer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise, yine bronkoskopik yöntem kullanılarak alt solunum yolu örneği alınan ve ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı konulan 38 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada başlangıçtaki antibiyotik tedavisinin uygunluğunun prognoz üzerine anlamlı olarak etki ettiği saptanmıştır. İmipenem veya siprofloksasin monoterapisi alanlarla, beta-laktam + aminoglikozid kombinasyonu alanlar arasında başlangıçtaki tedavi başarısızlığı %60'dan fazla bulunmuş, her iki grup arasında prognoz açısından fark saptanmamış ve *P. aeruginosa*'ya bağlı mortalite oranı %38 olarak bildirilmiştir (30).

A. baumannii

Cisneros ve arkadaşları tarafından İspanya'da 1993-94 yıllarında 79 *A. baumannii* bakteremisi olan hasta değerlendirilmiş ve 27 hastada (%34) ölüm *A. baumannii*'ye bağlanmıştır. Başlangıçta uygun tedavi alan grupta mortalite %21 iken, uygun olmayan tedavi alan grupta %71 olarak saptanmıştır (31).

K. pneumoniae

Korvick ve arkadaşları 1992 yılında 230 *Klebsiella* (%82'si *K. pneumoniae*) bakteremisi olan hastayı incelemişler ve mortalite oranını %20 olarak bulmuşlardır. Beta-laktam + aminoglikozid ile

Tablo 8. Yoğun Bakım Ünitesinde Sık Karşılaşılan Gram Negatif Basillerde Antibiyotik Direnç Mekanizmaları.

Mikroorganizma	Antibiyotik	Mekanizma
<i>Pseudomonas</i> spp.	β -laktamlar	Sınıf-I β -laktamaz, ESBL
	İmipenem	Penetrasyonun azalması İmipenemaz
	Florokinolonlar	Hedef molekülde değişiklik İçeri alınmanın azalması
	Aminoglikozidler	Enzim ile modifikasyon Penetrasyonun azalması
<i>Enterobacter</i> spp.	β -laktamlar	Sınıf I β -laktamaz
	Aminoglikozidler	Enzim ile modifikasyon
	Florokinolonlar	Hedef molekülde değişiklik İçeri alınmanın azalması
<i>Acinetobacter</i> spp.	β -laktamlar	Penetrasyonun azalması Hedef molekülde değişiklik β -laktamaz (indüklenemeyen ve kromozomal), ESBL (PER-I)
	İmipenem	İmipenemaz
	Florokinolonlar	Hedef molekülde değişiklik Penetrasyonun azalması Aktif dışarı atma
	Aminoglikozidler	Enzim ile modifikasyon İçeri alınmanın azalması
<i>Klebsiella</i> spp./ <i>E. coli</i>	β -laktamlar	ESBL Penetrasyonun azalması
	Florokinolonlar	Hedef molekülde değişiklik İçeri alınmanın azalması
	Aminoglikozidler	Enzim ile modifikasyon

monoterapi arasında mortalite açısından fark saptanmamış, fakat alt grup analizinde kan kültür pozitifliğinden önceki 3 gün içinde veya kan kültürünün alındığı anda hipotansiyonu olan olgularda kombinasyon tedavisi alanlarda mortalite oranı %24 iken, monoterapi alanlarda %50 olarak saptanmıştır (32).

E. cloaceae

Chow ve arkadaşları 1991 yılında *Enterobacter* bakteremisi olan 129 (93'ü *E. cloaceae*) hastayı incelemişler ve beta-laktam + aminoglikozid kombinasyonu alan hastalarda %16, monoterapi alan hastalarda da %16 mortalite saptamışlardır (33).

TEDAVİ NASIL OLMALIDIR?

Ülkemizdeki yoğun bakım ünitelerinde kromozomal kaynaklı sınıf-I indüklenabilir beta-laktamaz üretebilen *Pseudomonas*, *Enterobacter* gibi mikroorganizmaların sık bulunduğunu görmekteyiz. Her ne kadar şu anda sorun olarak görünmeseler de *Citrobacter*, *Serratia* ve indol-pozitif *Proteus* gibi mikroorganizmalar da indüklenabilir beta-laktamaz yapmakta ve tedavide sorun yaratmaktadırlar. Bu tip beta-laktamaz üreten mikroorganizmalar karbapenemler hariç tüm beta-laktamlara ve beta-laktamaz inhibitörlerine dirençlidirler. Bu mikroorganizmaların bulunduğu ünitelerde üreidopenisilinler ve 3. kuşak se-

Tablo 9. Yoğun Bakım Ünitesinde Antibiyotik Tedavisi.

Mikroorganizma	Tedavi	Antibiyotik
<i>P. aeruginosa</i>	Kombinasyon	β -laktam** + aminoglikozid (S)
		β -laktam** + kinolon (S)
		Kinolon + aminoglikozid (A)
		Sefoperazon/sulbaktam + aminoglikozid
		Tikarsilin/klavulanik asit + aminoglikozid
		Piperasilin/tazobaktam + aminoglikozid
<i>A. baumannii</i>	Kombinasyon	β -laktam*** + aminoglikozid (S)
		Sefoperazon/sulbaktam + aminoglikozid (S)
		Piperasilin/tazobaktam + aminoglikozid (S)
		Ampisilin/sulbaktam + aminoglikozid (S)
		β -laktam*** + kinolon (S)
		Kinolon + aminoglikozid (S)
<i>K. pneumoniae</i> *	Monoterapi/ kombinasyon	3. kuşak sefalosporinler + aminoglikozid
		4. kuşak sefalosporinler
		β -laktam + β -laktamaz inhibitörü
		Aztreonam + aminoglikozid
		Karbapenemler
		Kinolonlar
<i>E. coli</i> *	Monoterapi	2. veya 3. kuşak sefalosporinler
		Aztreonam
		Kinolonlar
<i>Enterobacter</i> spp.	Kombinasyon	β -laktam**** + aminoglikozid
		Karbapenemler
	Monoterapi	Kinolonlar

S: Sinerjik, A: additif (In vitro çalışmalara göre)
*: ESBL üreten suşlar için 2. veya 3. kuşak sefalosporinler ve aztreonam kullanılmamalıdır. ESBL üreten *K. pneumoniae* için 4. kuşak sefalosporin veya kinolon antibiyotik duyarlılık sonucuna göre tercih edilebilir.
**: Anti-pseudomonal etkili, karbapenemler
***: Seftazidim, sefepim, tikarsilin/klavulanik asit, imipenem
****: İndüklebilir sınıf I β -laktamaz yapıyorsa, karbapenemler dışındaki β -laktamlara ve β -laktamaz inhibitörlerine dirençlidir.

falosporinler çok dikkatle kullanılmalıdır ve tedavi sırasında dirençli mutantların çıkabileceği unutulmamalıdır. ESBL yapan *E. coli* ve özellikle *Klebsiella* suşları son yıllarda dikkate değer biçimde artmıştır. Bu bakteriler 3. kuşak sefalosporinlere ve aztreonama dirençlidirler. Plazmid kaynaklı olarak bu enzimi üreten mikroorganizmalar, aynı plazmide bağlı olarak diğer antibiyotiklere (aminoglikozidler, kinolonlar) de direnç geliştirmektedirler. ESBL enzimi, beta-laktamaz inhibitörlerine genellikle duyarlıdır (23,34,35).

Sulbaktam ve tazobaktam sadece *Acinetobacter* suşlarına karşı antibakteriyel etki gösteren beta-laktamaz inhibitörleridir. Bir diğer beta-laktam antibiyotiğe eklenmesi etkiyi artırır ve direnç gelişimini geciktirir (36).

Yoğun bakım ünitesinde ardışık tedavi yapılabilir. Burada en önemli zorluk hastaya yapılan girişimlerin uzun süre devam etmesi ve oral alımın her zaman mümkün olamamasıdır. Normalde 3-4 gün olan oral tedaviye geçiş süresi 7. güne kaydırılabilir (37).

Tedavide kullanılabilecek bazı alternatifler Tablo 9'da verilmiştir.

Kombinasyon Tedavisi Niçin ve Hangi Mikroorganizmalarla Oluşan İnfeksiyonlarda Verilmelidir?

P. aeruginosa ve *A. baumannii* gibi mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlarda monoterapi yetersizdir. Ayrıca *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. için de kombinasyon tedavisi gerekebilir (33). Kombinasyon tedavisi için birçok geçerli neden yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bunlar;

1. *P. aeruginosa* bakteremilerinde monoterapi alan hastalarda mortalite oranı, kombinasyon alanlara göre yüksek bulunmuştur. Siprofloksasin ya da imipenem monoterapisinin, beta-laktam + aminoglikozid tedavisi ile karşılaştırıldığı pnömoni olgularında ise fark bulunmamıştır. Bu, aminoglikozidlerin solunum sistemine zayıf geçişi nedeniyle ilgili kombinasyonun tam olarak etki edememesine bağlı olabilir (28,30,38).

2. *P. aeruginosa*'nın neden olduğu pnömonilerde, imipenem ya da siprofloksasin ile monoterapi yapılan çalışmalarda bakteriyolojik eradikasyon başarısızlığı ve tedavi sırasında direnç gelişim oranları siprofloksasin için %33, imipenem için %53 olarak saptanmıştır (39).

3. Yoğun bakım ünitelerinde kazanılan *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *K. pneumoniae*'nin neden olduğu pnömonilerde akciğerdeki inokulum miktarı oldukça yüksektir (10^7 - 10^9) ve bu durum tedavi sırasında mutasyon ve buna bağlı direnç oranını arttırmaktadır (37).

4. *K. pneumoniae*'nin neden olduğu ciddi sepsislerde kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (32).

5. In vitro olarak kombinasyonların *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'ye karşı genellikle sinerjik etki yaptığı, nadiren additif etkili olduğu, antagonist olmadığı gösterilmiştir. In vitro çalışmalarda kombinasyonların etkisi *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. için aşağıdaki gibidir.

P. aeruginosa: Checkerboard ve zaman-ölüm eğrisi yöntemiyle yapılan çalışmalarda bulunan sonuçlara baktığımızda; beta-laktam + aminoglikozid veya beta-laktam + kinolon kombinasyonu genellikle sinerjik etki göstermiştir. Kinolon + aminoglikozid kombinasyonu ise daha çok additif etkili olmuştur. Bakteri, kombinasyondaki beta-laktam ve/veya aminoglikozide dirençli bile

olsa, kombinasyon sonucu sinerjik etki gösterilmiştir. İmipenem + amikasin veya imipenem + siprofloksasin kombinasyonunda imipenem direnci, kombinasyonun sinerjik etkisini önemli oranda etkilemiştir. Ayrıca imipenem+amikasin kombinasyonunda oluşan post antibiyotik etki, her iki antibiyotiğin post antibiyotik etkilerinin toplamına eşit bulunmuştur. Beta-laktam + aminoglikozid kombinasyonuna rifampisin eklenmesi ile adaptif direnç, beta-laktam + aminoglikozid kombinasyonuna göre önemli ölçüde basılanmıştır (40-46).

Acinetobacter spp.: Yapılan in vitro çalışmalarda beta-laktam + aminoglikozid ya da beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktam + aminoglikozid ve siprofloksasin + aminoglikozid kombinasyonlarının sinerjik etki ettikleri gösterilmiştir (47,48).

Ayrıca makrolidler, kinolonlar gibi bazı antibiyotiklerin *P. aeruginosa* üzerine pililerde azalma yaparak adherensi azaltma, biofilm oluşumunu azaltma veya engelleme ile adherensi azaltma ve nötrofillerin fagositozunun şiddetlenmesine yol açma gibi etkileri vardır (49,50).

Kombinasyonlar Direnç Gelişimini Önlüyorlar mı?

Deneysel hayvan modellerinde ve in vitro çalışmalarda direnç gelişiminin azaldığı saptanmıştır (51).

E. cloaceae bakteremisinde üçüncü kuşak sefalosporin + aminoglikozid kombinasyonunun, üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç gelişimini önlemediği gösterilmiştir (33).

Sağlıklı gönüllülere seftazidim ve amikasin verilerek serumlarının alındığı ve in vitro olarak zaman-öldürme eğrisi yöntemiyle etkinin araştırıldığı bir çalışmada; seftazidim duyarlı *P. aeruginosa* üzerine kombinasyon ile monoterapi arasında fark bulunmamış ve 48. saatte her iki rejimde bakterinin üremesi baskılanmıştır. Seftazidim dirençli *P. aeruginosa*'da ise kombinasyon tedavisi %99.9 oranında bakterisidal etki göstermiş fakat tekrar üreme her iki rejimde de inhibe edilmemiştir (52).

Kombinasyonlar ile direnç gelişiminin önlenmesi mantıklı görünmektedir. Bununla birlikte bunu ortaya koyan klinik çalışmalara ihtiyacımız vardır. Kombinasyonların; etki spektrumunun genişletilmesi, antimikrobiyal aktivitenin artırılması, klinik etkilerinin artması gibi önemli avantajları olduğu unutulmamalıdır.

SIK GÖRÜLMEMEKLE BİRLİKTE TEDAVİSİ ZOR OLAN DİĞER GRAM NEGATİF BASİLLER NELERDİR?

Stenotrophomonas maltophilia

Antipseudomonal etkili beta-laktamları ve aminoglikozidleri de içeren birçok antibiyotige dirençlidir. Metallo beta-laktamazları ile karbapenemlere ve diğer beta-laktam antibiyotiklere direnç gösterir. TMP/SMX bu bakteriye karşı etkili görülmektedir.

Özellikle karbapenemlerin yoğun olarak kullanıldığı ünitelerde sıklığında artış söz konusudur.

Burcholkeria cepacia

Aerobik, gram negatif bir çomaktır. Yoğun bakım ünitelerinde ve yanık ünitelerinde infeksiyonlar bildirilmiştir. Hemen hemen tüm suşlar penisilin, ampisilin, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler ve aminoglikozidlere dirençlidir. Üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlerin, temosilin, imipenem, sulbaktam, fosfomisin ve siprofloksasinin etkili olabileceği bildirilmiştir. Bazı suşların karbapenemaz yaptığı saptanmıştır (20,53).

DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA İNFEKSİYONLARININ ÖNLENMESİ veya AZALTILMASI İÇİN NE YAPILMALIDIR?

Yoğun bakım ünitesinde dirençli mikroorganizmalarla infeksiyonların önlenmesinde temel infeksiyon kontrol yöntemleri ödün verilmeden uygulanmalıdır. Her ünite mutlaka kendi bakteri dağılımını ve antibiyotik duyarlılıklarını takip etmeli ve empirik tedavi şeması oluşturmalıdır. Hastanelerde antibiyotik direnç kontrolü çalışmalarını yoğun bakım ünitelerine odaklanmalıdır. Antibiyotiklerin kullanımındaki, örneğin dar spektrumlu antibiyotiklerin yeterli olduğu durumda geniş spektrumlu bir antibiyotiğin seçimi, tedavinin gereksiz uzatılması, antibiyotik duyarlılık sonucu geldikten sonra tedaviyi değiştirmede başarısızlık gibi problemler çözülmeli ve antibiyotik kontrol programları oluşturulmalıdır. Antibiyotiklerin subinhibitör dozlarda kullanılmasından kaçınılması ve uygun dozlarda kullanılması gerekmektedir. *P. aeruginosa*'da sub-MİK konsantrasyonlarda karbapenemlere ya da kinolonlara karşı kısa sürede direnç geliştiği in vitro olarak gösterilmiştir (25,54).

Antibiyotiklerin dönüşümlü olarak kullanılmasının da direncin önlenmesinde etkili olabileceği desteklenmektedir (55).

Yoğun bakım ünitelerinde izlenen, durumu kritik hastalarda infeksiyon varlığında yetersiz antibiyotik tedavisinin mortaliteyi arttırdığı ve yetersiz antibiyotik tedavisi yapılmasında önceden antibiyotik alımının önemli bir risk faktörü olduğu unutulmamalıdır (56).

Sonuç olarak yoğun bakım ünitelerinin özellikleri dolayısı ile var olan direnç probleminin büyümesine antibiyotikleri kötü kullanarak katkıda bulunmamalıyız.

KAYNAKLAR

1. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. Arch Intern Med 1988;148:1161-8.
2. Jarwis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. Am J Med 1991;91(Suppl 3B):185-91.
3. Lucet JC, Chevret S, Decre D, et al. Outbreak of multiply resistant Enterobacteriaceae in an intensive care unit: Epidemiology and risk factors for acquisition. Clin Infect Dis 1996;22:430-6.
4. American Thoracic Society. Hospital acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assesment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1995;153:1711-25.
5. Pallares R, Pujol M, Pena C, et al. Cephalosporins as risk factors for nosocomial *Enterococcus* bacteraemia: A matched case-control study. Arch Intern Med 1993;153:1581-6.
6. Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M, et al. Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. J Infect Dis 1995;172:993-1000.
7. Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, et al. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase producing microorganisms. Clin Infect Dis 1995;21:1107-13.
8. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram negative bacilli. Ann Intern Med 1972;77:701-6.
9. Olson B, Weinstein RA, Nathan C, et al. Epidemiology of endemic *Pseudomonas aeruginosa*: Why infection control efforts have failed. J Infect Dis 1984;150:808-16.
10. Blanc SD, Petignat C, Janin B, Bille J, Francioli P. Frequency and molecular diversity of *Pseudomonas aeruginosa* upon admission and during hospitalization: A prospective epidemiologic study. Clin Microbiol Infect 1998;4:242-7.

11. Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemother* 1992;29(Suppl A):19-24.
12. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: Emerging species, reservoirs and modes of transmission. *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl 2):89-94.
13. Horon T, Culver D, Harvis WR. Pathogens causing nosocomial infections. *Antimicrob Newsletter* 1988;5:67-77.
14. Jarlier V, Fosse T, Philippon A and the ICU Study Group. Antibiotic susceptibility in aerobic gram-negative bacilli isolated in intensive care units in 39 French teaching hospitals (ICU study). *Intensive Care Med* 1996;22:1057-65.
15. Verbist L, for the International Study Group. Epidemiology and sensitivity of 8625 ICU and hematology/oncology bacterial isolates in Europe. *Scand J Infect Dis* 1993;91(Suppl):14-24.
16. Hanberger H, Rodriquez JAG, Gobernado M, et al. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. *JAMA* 1999;281:67-71.
17. Gür D, Ünal S ve Çalışma Grubu. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora* 1996;3:153-9.
18. Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S. Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klimik Derg* 1996;9:6-9.
19. Leblebicioğlu H, Nas Y, Günaydın M, Saniç A, Akçam Z. Yoğun bakım servisindeki hastalardan izole edilen gram-negatif patojenlerin beta-laktam antibiyotiklere direnç durumu. *Klimik Derg* 1996;9:10-12.
20. Spencer RC, Bauernfeind A, Garcia-Rodriquez J, et al. Surveillance of the current resistance of nosocomial pathogens to antibacterials. *Clin Microbiol Infect* 1997;3(Suppl 1):21-35.
21. Courcol RJ, Pinkas M, Martin GR. A seven year survey of antibiotic susceptibility and its relationship with usage. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:441-51.
22. NPRS. Yoğun bakım ünitelerinde gram-negatif bakterilerin prevalans ve direnç çalışması. MSD İlaçları, 1997.
23. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid mediated extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;13(Suppl 1):17-29.
24. Gülay Z, Amyes SGB, Yuluğ N. Hastane infeksiyonlarından soyutlanan *Klebsiella pneumoniae* suşlarının beta-laktam antibiyotiklere duyarlılığı ve beta-laktamaz tiplerinin incelenmesi. *Mikrobiyol Bül* 1996;30:1-11.
25. Flaherty JP, Weinstein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:236-48.
26. Senda K, Arakawa Y, Nakashima K, Ito H. Multifokal outbreaks of metallo-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad spectrum beta-lactams, including carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:349-53.
27. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, et al. Widespread detection of PER-1 type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *P. aeruginosa* isolates in Turkey: A nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2265-9.
28. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989;87:540-6.
29. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
30. Brewer SC, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1996;109:1019-29.
31. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, clinical findings and prognostic features. *Clin Infect Dis* 1996;22:1026-32.
32. Korvick JA, Bryan CS, Farber B, et al. Prospective observational study of *Klebsiella* bacteremia in 230 patients: Outcome for antibiotic combinations versus monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2639-44.
33. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. *Enterobacter* bacteremia: Clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:585-90.
34. Bergogne-Berezin E, Decre D, Joly-Goullou ML. Opportunistic nosocomial multiply resistant bacterial infections-their treatment and prevention. *J Antimicrob Chemother* 1993;32(Suppl A):39-47.
35. Syndman DR. Clinical implications of multi-drug resistance in the intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1991;78(Suppl):54-63.
36. Towner KJ. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. *J Med Microbiol* 1997;46:721-46.
37. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of nosocomial pneumonia. *Chest* 1995;108(Suppl): 26-34.
38. Honeybourne D. Antibiotic penetration into lung tissues. *Thorax* 1994;49:104-6.
39. Fink MP, Syndman 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* 1994;38:547-57.
40. Gerçeker AA, Gürler B. In vitro activities of various antibiotics, alone and in combination with amikacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:707-11.

41. Bustamante CI, Drusano GL, Wharton RC, Wade JC. Synergism of the combinations of imipenem plus ciprofloxacin and imipenem plus amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* and other bacterial pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:632-4.
42. Neu HC. Synergy and antagonism of fluoroquinolones with other classes of antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:255-61.
43. Cappelletty DM, Rybak MJ. Comparison of methodologies for synergism testing of drug combinations against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:677-83.
44. Weiss K, Lapointe JR. Routine susceptibility testing of four antibiotic combinations for improvement of laboratory guide to therapy of cystic fibrosis infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2411-4.
45. Gerçeker AA, Otuk G. Postantibiotic effect of imipenem, alone and in combination with amikacin, on *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemotherapy* 1995;41: 433-6.
46. Xiong YQ, Caillon J, Drugeon H, Potel G, Baron D. The effect of rifampicin on adaptive resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:993-8.
47. Marques MB, Brookings ES, Moser SA, Sonke PB, Waites KB. Comparative in vitro antimicrobial susceptibilities of nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii* and synergistic activities of nine antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:881-5.
48. Chow AW, Wong J, Bartlett KH. Synergistic interactions of ciprofloxacin and extended spectrum beta-lactams or aminoglycosides against *Acinetobacter calcoaceticus* ss. *anitratus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1988;9:213-7.
49. Takeoka K, Ichimiya T, Yamasaki T, Nasu M. The in vitro effect of macrolides on the interaction of human polymorphonuclear leukocytes with *Pseudomonas aeruginosa* in biofilm. *Chemotherapy* 1998;44:190-7.
50. Yassien M, Khardori N, Ahmedy A, Toama M. Modulation of biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* by quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2262-8.
51. Craig WA. Do antibiotic combinations prevent the emergence of resistant organisms? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988;9:417-9.
52. Cappelletty DM, Kang SL, Palmer SM, Rybak MJ. Pharmacodynamics of seftazidime administered as continuous infusion or intermittent bolus alone and in combination with single daily-dose amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1797-801.
53. Chenoweth C, Lynch JP. Antimicrobial resistance: Implications for managing respiratory failure. *Curr Opin Pulm Med* 1997;3:159-69.
54. Cipriani M, Giordano A, Magni A, Papa F, Filadoro F. Outer membrane alterations in *Pseudomonas aeruginosa* after five-day exposure to quinolones and carbapenems. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 21:139-44.
55. Sanders WE, Sanders CC. Cycling of antibiotics: An approach to circumvent resistance in specialized units of the hospital. *Clin Microbiol Infect* 1996;1:223-5.
56. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections. *Chest* 1999;115:462-74.

YAZIŞMA ADRESİ:

Yrd. Doç. Dr. Halis AKALIN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Görükle - BURSA