

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE BAKTERİYEL DİRENÇ SORUNU The problem of bacterial resistance in intensive care units

Duygu EŞEL¹, Bülent SÜMERKAN²

Özet: Yoğun bakım ünitelerinde antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkması ve yayılması tüm dünyada önemli bir problemdir. Antibiyotik direncinin ortaya çıkışının en önemli sebebi, antibiyotiklerin kötü kullanımından kaynaklanan selektif baskıdır. Hastane personelinin temel infeksiyon kontrol önlemlerini uygulamaması, insandan insana geçiş yoluyla dirençli bakterilerin yayılmasını kolaylaştırır. Doğru antibiyotiğin seçimi, doz ve tedavi süresini içeren uygun antibiyotik kullanımı, mikroorganizmalarda direncin ortaya çıkışını engelleyecek veya yavaşlatacaktır. Geniş kapsamlı bir infeksiyon kontrol programı ise dirençli suşların yayılımını önleyecektir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım üniteleri, antibiyotik direnci

Abstract: The rapid emergence and dissemination of antimicrobial-resistant microorganisms in intensive care units worldwide is a very critical problem. The most important cause of the emergence of antimicrobial resistance is the selective pressure which is the result of inappropriate use of antimicrobial agents. Dissemination of resistant organisms is facilitated by person-to-person transmission due to inconsistent application of basic infection control practices by hospital staff. Appropriate antimicrobial stewardship that includes optimal selection, dose, and duration of treatment will prevent or slow down the emergence of resistance among microorganisms. A comprehensively applied infection control program will impede the dissemination of resistant strains.

Key Words: Intensive care units, Microbial resistance

Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ) tıbbi acil durumdaki hastaların yaşam fonksiyonlarının düzeltilmesine ve alta yatan hastalığın tedavisine yönelik, zaman ile yarışarak, seri ve bilimsel tıbbi ekip hizmeti vermeye yönelik tedavi birimleridir. Tüm hastane yatak kapasitelerinin %10'unu oluşturmasına karşın nozokomiyal infeksiyonların %25'i YBÜ'nde saptanır. Hastanenin diğer birimlerine kıyasla YBÜ'nde nozokomiyal infeksiyon sıklığının 5-10 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (1). Ayrıca bu infeksiyonlarda mortalite oranı diğer birimlerdekinden 2-2.5 kat fazladır ve bu infeksiyonlar ortalama yatış süresini 6.4 gün uzatmaktadır (2). YBÜ infeksiyonlarında ilk sırayı alt solunum yolu infeksiyonları almaktadır. Daha sonra üriner sistem infeksiyonları, bakteriyemi ve cerrahi yara infeksiyonları gelmektedir.

1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ Mikrobiyoloji, Araş.Gör.Dr.¹, Doç.Dr.²

Geliş tarihi: 14 Temmuz 1999

YBÜ'nde yatan hastalardaki infeksiyonların daha çok antibiyotiklere dirençli organizmalarla oluştuğu belirtilmektedir. Antibiyotik kullanımı son 40 yıldır hastane infeksiyonlarında izole edilen etkenlerin sıralamasında değişikliğe yol açmış ve gram-pozitifler yerlerini çoğul dirençli gram-negatiflere bırakmışlardır. YBÜ'nde en çok izole edilen problem gram-negatifler Tablo 1'de gösterilmiştir (2).

Hastanelerde bakterilerdeki direnç artışını etkileyen faktörler arasında hastalığın şiddeti, kullanıma giren yeni aletler ve invaziv yöntemler, dirençli organizmalarla karşılaşma olasılığında artış, yetersiz infeksiyon kontrolü, ampirik polimikrobiyal antimikrobik tedavi önemlidir. Ayrıca hastaların immüno-kompromize hastalar olması ve antibiyotik kullanımının fazla olması da direnç problemini arttırmaktadır (3).

Hastane infeksiyonlarında antimikrobiyal direncin

ortaya çıkış veya yayılım mekanizmaları şu şekilde sıralanabilir:

1. Daha önce duyarlı olan bir populasyonun dirençli bir organizma ile karşılaşması
2. Duyarlı bir suşun spontan mutasyon veya genetik transfer sonucu direnç kazanması
3. Populasyonda varolan direncin ekspresyonu
4. Dirençli bir subpopulasyonun seleksiyonu
5. Dirençli organizmaların yayılımı (3).

Bindokuzyüzseksendokuz yılından önce enterokoklarda vankomisin direnci yokken, Aralık 1993 itibarıyla YBÜ'nde yatan hastalardan izole edilen enterokok türlerinde vankomisin direnci %14.2'dir (4). YBÜ'nde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonucunda Enterobacter, Pseudomonas türleri ve diğer gram-negatif basillerde üçüncü kuşak sefalosporinler, monobaktamlar, aminoglikozidler ve kinolonlara direnç ortaya çıkmaktadır (3, 5, 6). Son yıllarda karbapenemleri de inaktive eden genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Pseudomonas ve Serratia suşları bildirilmektedir (7, 8). New York Queens Hastanesinde aminoglikozidlere dirençli Enterobacter suşları ortaya çıkınca klinisyenler üçüncü kuşak sefalosporinler ile tedavi uygulamaya başlamışlar ancak bu kez de sefalosporinlere dirençli bir Klebsiella suşu ile epidemi olmuştur. Bunun üzerine sefalosporin yerine imipenem verilmeye başlanmış, bu kez de imipeneme dirençli Acinetobacter türleri ortaya çıkmıştır (9).

Antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Bunun kanıtları şöyle sıralanabilir:

1. Antimikrobiyal ajan kullanımındaki değişiklik direnç prevalansındaki değişikliklere paraleldir.
2. Nozokomiyal suşlarda antimikrobiyal direnç toplumdaki kazanılan infeksiyonlara göre daha fazladır.
3. Nozokomiyal infeksiyon salgınları sırasında, dirençli suşlarla infekte olan hastaların, kontrollere göre çok daha fazla antibiyotik kullandıkları gösterilmiştir.

4. Hastaneler hem antibiyotik kullanımının hem de direnç oranının en fazla olduğu yerlerdir.
5. Antibiyotik kullanım süresindeki artış, dirençli organizmalarla kolonizasyon ihtimalini artırır (3).

Bindokuzyüzdoksandört-1996 yılları arasında direnç artışını değerlendirmek üzere Centers for Disease Controls and Prevention önderliğinde 2 fazlı bir araştırma yapılmış ve 13 antibiyotik ve organizma kombinasyonu ile çalışılmıştır (10). Bu çalışmanın sonucuna göre YBÜ'nde direnç durumu Tablo II'de gösterilmiştir.

Itokazu ve ark.nın (6) 1996'da yayınladıkları bir çalışmada 1990-1993 yılları arasında ABD'ndeki YBÜ'nde antimikrobiyal direnç araştırılmıştır. Bunun için 45 bölgedeki 396 YBÜ'nde tedavi gören hastaların idrar, yara, kan, pulmoner kültürlerinden izole edilen 100 ardışık gram-negatif izolat değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmada amikasin ve imipenemin en etkili ajanlar olduğu, gram-negatif basillerde üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnç ortaya çıktığı bildirilmiştir. Klebsiella pneumoniae'da seftazidim direncinin %3.6'dan %14.4'e, Enterobacter türlerinde %30.8'den %38.3'e çıktığı gösterilmiştir. Pseudomonas aeruginosa izolatlarında direncin stabil olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaya göre seftazidime dirençli bakteriler sıklıkla aminoglikozid ve siprofloksasine de dirençli bulunmuştur.

YBÜ'nden izole edilen Enterobacteriaceae grubu bakterilerde direnç durumu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi YBÜ'nden izole edilen suşlarda, karbapenem dışı beta-laktam grubu antibiyotiklere % 13-88, aminoglikozid'lere %12-46, siprofloksasin'e % 26, trimetoprim-sulfametoksazol'e % 60, karbapenem'lere % 2-3 arasında direnç olduğunu gösterilmiştir (11). Gür ve ark. nın (12) ülkemizde yaptıkları çok merkezli bir çalışmada Escherichia coli'de karbapenem dışı beta-laktam grubu antibiyotiklere % 17-64, aminoglikozid'lere % 7-22, siprofloksasin'e % 16, imipenem'e % 2 direnç belirlemişlerdir.

Klebsiella'larda ise sırasıyla bu direnç % 60-85, % 33-67, % 29, % 6 olarak bulunmuştur. Daschner ve ark. (13) ise YBÜ'nden izole edilen E.coli suşlarında beta-laktam'lara % 0-12, aminoglikozid'lere %0, trimetoprim-sulfametoksazol'e % 13; Klebsiella'larda ise sırasıyla % 0-55, % 0-17, % 24 direnç bildirmişlerdir.

YBÜ'nden izole edilen P.aeruginosa suşlarında direnç durumu

Kayabaş (11) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi YBÜ'nde yaptığı bir çalışmada karbapenem dışı beta-laktam grubu antibiyotiklere %46-100, aminoglikozid'lere % 54-75, siprofloksasin'e % 40, trimetoprim-sulfametoksazol'e %100, karbapenem'lere % 17-20 direnç bulmuştur. Beta-laktamlar arasında en düşük direnç seftazidime, aminoglikozidler arasında ise netilmisine karşı saptanmıştır. Ankara'da yapılan bir diğer çalışmada karbapenem dışı beta-laktam grubu antibiyotiklere %30-97, aminoglikozid'lere %26-73, siprofloksasin'e %50, imipenem'e %29 oranlarında direnç saptanmıştır (12). Daschner'in (13) yaptığı çalışmada ise YBÜ'nden izole edilen P. aeruginosa suşlarında amikasin'e direnç saptanmazken, piperasilin direnci %9, sefoperazon direnci %15 bulunmuştur.

YBÜ'nden izole edilen Stafilokok suşlarında direnç durumu

Aygen ve ark. (14) 1996'da yaptıkları bir çalışmada Staphylococcus aureus suşlarında % 44.4 Koagülaz negatif stafilokok (KNS) suşlarında %66.7 metisilin direnci bulmuşlardır. Trakya Üniversitesinde ise S.aureus suşlarında metisilin direnci % 48 bulunmuştur (15). Kayabaş (11) YBÜ'nden izole edilen S.aureus suşlarında metisiline direnç oranını %84.2-100, KNS'da ise % 66 bulmuştur.

Kontrol önlemleri

YBÜ'nde dirençli suşların yayılımını önlemenin bir yolu kolonizasyon taramasıdır. Rutin tarama pahalı

bir metod gibi görülse de yeni bir dirençli suş ortaya çıktığında karşılaşılabilecek tedavi maliyetiyle kıyaslandığında çok daha ucuzdur. Hastanede dirençli bir mikroorganizma ortaya çıktığı zaman kontrolü zordur ama olanaksız değildir (3).

Fransa'da bir üniversite hastanesinin 26 yataklı YBÜ'nde 1993-1996 yılları arasında metisiline dirençli S. aureus (MRSA) taraması yapılmış ve izolasyon, barrier önlemleri, klorheksidinle cilt dekolonizasyonu ve nazal taşıyıcıların mupirosinle tedavisi araştırılmıştır. Dört yıl içinde izole edilen 293 MRSA izolatının %51'inin YBÜ'ne gelmeden önce varolduğu, %45'inin ise YBÜ'nde kazanıldığı gösterilmiştir. Yukarıda sayılan kontrol önlemlerinin uygulanmasıyla YBÜ'nde kazanılan MRSA oranı %45'lerden 1996'da %25'lere düşmüştür (16).

Bindokuzyüzdoksanaltı'da Kuveyt'de yapılan bir çalışmada bir YBÜ'nde siprofloksasin ve MRSA suşları ile kolonize hastalardan ve çevreden izole edilen 18 MRSA suşu "pulsed-field gel electrophoresis" ile tiplendirilmiş ve siprofloksasine dirençli 16 suşun aynı pulsed-field paterni gösterdiği bulunmuştur. Bu suş önce çevreyi kontamine etmiş sonra da hastalar arasında yayılmıştır (17).

Gerek cerrahi bakımdaki gelişmeye, gerekse antipseudomonal aktivitesi olan çok sayıda antibiyotiğe rağmen P.aeruginosa suşlarının neden olduğu hayatı tehdit eden infeksiyonlar halen özellikle yanık ünitelerinde morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir (18-20). Uygun olmayan dozlarda beta-laktam kullanımı sonucunda yanık yaralarında elde edilen subinhibitör antibiyotik konsantrasyonları veya sürekli beta-laktam aminoglikozid kombinasyonu uygulanması ile çoğul dirençli P.aeruginosa suşları ortaya çıkmakta ve yanıklı hastalarda etkenin hematogen yayılımı için uygun ortam sağlamaktadır (18). Taiwan'da 1996-1997 yılları arasında yapılan bir çalışmada çoğul dirençli bir klonun yanık hastalarının değişik vücut bölgelerinde aylarca kolonize olduğu ve dönem dönem aynı suşun invaziv infeksiyonlarla ortaya çıktığı gösterilmiştir (20). Bu tür tüm ilaçlara dirençli suşların eradikasyonu çok

zordur, bunların ortaya çıkışının ve seleksiyonunun en önemli sebebi geniş spektrumlu sefalosporinlerin aşırı kullanımınıdır.

Hastanelerde dirençli mikroorganizmaların nozokomiyal yayılımını önlemeye yönelik stratejiler şu şekilde özetlenebilir:

1. Bütün antibiyotiklerin optimal kullanımı
2. Antibiyotiklerin selektif kullanımı, kontrolü veya kısıtlanması
3. Dönüşümlü antibiyotik kullanımı
4. Kombine antibiyotik kullanımı (3).

Gentamisin kullanımının kısıtlanması ve yerine amikasin kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmış ve gentamisin direncinde belirgin bir azalma gözlenmiştir (21). Fransa'da Aubry-Damon ve ark. (22) tarafından yapılan bir araştırmada 1985-1992 yılları arasında MRSA suşlarının %60-80'i florokinolonlar, gentamisin, makrolidler, rifampisin ve tetrasikline dirençliyken, 1993-1995 yılları arasında metisiline dirençli ama gentamisin, rifampisin, tetrasiklin ve eritromisine duyarlı yeni MRSA fenotiplerinin ortaya çıktığı fenotipik ve genotipik yöntemlerle gösterilmiştir. Bu epidemiyolojik değişikliği açıklayabilmek için antibiyotik tüketimi geriye dönük araştırılmış ve aminoglikozid ile makrolid tüketiminde belirgin azalma saptanmıştır. Bindokuzyüzseksenaltı'da yıllık eritromisin tüketimi 32 kg iken 1991'de 7 kg'a, 1995'de ise 3.5 kg'a düşmüştür. Bindokuzyüzseksenüç'te başlayan antibiyotik tüketimindeki bu değişikliğin 10 yıl sonra gentamisine duyarlı MRSA suşlarının ortaya çıkışında etkili olduğunu düşündürmüştür.

Antimikrobiyal direnci önlemek için kombine ilaç kullanımına yönelik bazı çalışmalar yapılmış ve yapılmaktadır. Bir çalışmada *Enterobacter*'lerde üçüncü kuşak sefalosporin ve aminoglikozid kombinasyonunun direnç gelişimini azaltma yönünde etkisinin olmadığı gösterilmiştir (23). Hayatı tehdit eden infeksiyonlarda kombine antimikrobiyal tedavi uygulaması yaygın olmakla birlikte, antibiyotik sayısındaki artışın tedavi

maliyetini ve direnç potansiyelini artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak YBÜ'nde hızla artan direnç sorunu, bazı mikroorganizmalar ile oluşan infeksiyonlarda tedavi edecek hiçbir antibiyotiğin bulunamayacağı bir noktaya doğru gitmektedir. Bu nedenle acil olarak koruyucu tedbirlerin alınması gereklidir.

Tablo I. Yoğun Bakım Ünitelerinde En Çok İzole Edilen Problem Gram-negatif Bakteriler

<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Proteus</i> spp.
<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Escherichia coli</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Serratia</i> spp.
<i>Acinetobacter</i> spp.	

Tablo II. Yoğun Bakım Ünitelerinde Direnç Durumu

Antibiyotik / Suş	Direnç (%)
Metisilin / Koagülaz negatif stafilokok	49
Metisilin / <i>Staphylococcus aureus</i>	32.7
Seftazidim / <i>Enterobacter cloacae</i>	26
İmipenem / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12
Seftazidim / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7.8
Vankomisin / Enterokok	6.3
Siprofloksasin / <i>Escherichia coli</i>	0.5
Seftazidim / <i>Escherichia coli</i>	0.2

KAYNAKLAR

1. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumoniae. *Chest* 1995; 108: 1-6.
2. Gould IM. Risk factors for acquisition of multiply drug-resistant gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13 (suppl 1): 30-38.
3. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, et al. Society for healthcare epidemiology of America and infectious disease society of America joint committee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 584-599.
4. Goldman DA, Huskins WC. Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria: a strategic priority for hospitals worldwide. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1) S 139-145.
5. Rice LB, Willey SH, Papanicolaou GA, et al. Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum β -lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2193-2199.
6. Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, Weinstein RA. Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 779-784.
7. Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, et al. Molecular characterization of an enterobacterial metallo β -lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 71-78.
8. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 147-151.
9. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993; 119: 353-358.
10. Archibald L, Philips L, Monnet D, McGowen JE, Tenover FC, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 211-215.
11. Kayabaş Ü. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakım üniteleri nozokomiyal infeksiyonlarının surveyansı. Uzmanlık tezi, Kayseri 1998; ss: 53-80.
12. Gür D, Ünal S ve çalışma grubu. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora Dergisi* 1997; 3: 153-159.
13. Daschner F. Nosocomial infections in intensive care units. *Intensive Care Med* 1985; 11: 284-287.
14. Aygen B, Sehmen E, Kayabaş Ü, Sümerkan B, Doğanay M. Erişkin yaş grubunda toplumda ve hastanede kazanılan stafilokok infeksiyonları. *Flora Dergisi* 1997; 2: 21-26.
15. Otkun M, Akata F, Teker B, ve ark. Trakya Üniversitesi Hastanesi'nde hastane infeksiyonları: 1995 yılı sonuçları. *İnfeksiyon Dergisi* 1997; 11: 23-27.
16. Girou E, Pujade G, Legrand P, Ciseau F, Brun-Buisson C. Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in high-risk hospital areas with high level of endemic MRSA. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 543-550.
17. Udo EE, Al-Obaid IA, Jacob LE, Chugh TD. Molecular characterization of epidemic ciprofloxacin- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains colonizing patients in an intensive care unit. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 3242-3244.
18. Richard P, Floch RL, Chamoux C, Pannier M, Espaze E, Richet H. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a burn unit: rôle of antimicrobials in the emergence of multiply resistant strains. *J Infect Dis* 1994; 170: 377-383.
19. Tredget EE, Shankowsky HA, Joffe AM, et al. Epidemiology of infections with *Pseudomonas aeruginosa* in burn patients: the rôle of hydrotherapy. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 941-949.

20. Hsueh PR, Teng LJ, Yang PC, Chen YC, Ho SW, Luh KT. Persistence of a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone in an intensive care burn unit. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1347-1351.
21. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, et al. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1284-1290.
22. Aubry-Damon H, Legrand P, Brun-Buisson C, Astier A, Soussy CJ, Leclercq R. Reemergence of gentamicin-susceptible strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: roles of an infection control program and changes in aminoglycoside usage. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 647-653.
23. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 585-590.