

Yoğun Bakım Birimlerinde Antibiyotik Direnç Problemi ve Tedavide Güncel Durum: Gram-Pozitif Bakteriler (MRSA, VRE)

Doç. Dr. A. Atahan ÇAĞATAY

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Son zamanlarda yoğun bakım birimlerinde Gram-pozitif kok infeksiyonlarının sıklığında ve saptanan infeksiyonlardaki direnç oranlarındaki artış dikkati çekmektedir. Vankomisine dirençli enterokok (VRE), metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilocoklar (MRKNS) ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) infeksiyonlarındaki artışlar hastaların yatış süresini uzatmakta, mortalite oranlarının artmasına neden olmakta ve malignitenin artışına neden olmaktadır.

Glikopeptitler son 40 yıl içinde, geniş spektrumu, tercih edilen farmakokinetik özellikleri ve kabul edilebilir güvenlik aralığı neden ile Gram-pozitif kok infeksiyonlarında altın standard tedavi seçeneği olmuştur. Bu durumla ilişkili olarak son yıllarda enterokoklarda yüksek düzeyde vankomisin direnci, *Staphylococcus aureus*'larda vankomisine orta düzeyde duyarlılık veya direnç (VISA ve VRSA) gösteren suşlar ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu suşlar genellikle teikoplanine karşı çapraz direnç göstermektedir.

GPK infeksiyonlarla mücadelede antimikrobiklere karşı gelişen direncin yayılımını önlemek ve dirençli Gram-pozitif koklara karşı etkili yeni antimikrobik ajanların geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Son zamanlarda umut verici bir gelişme olarak bu özelliklere sahip antimikrobikler klinik kullanıma girmektedir; oksazolidinonların ilk temsilcisi linezolid, siklik lipopeptidlerin ilk temsilcisi daptomisin ve bir ketolid olan telitromisin sayılabilir.

Vankomisine Dirençli Enterokoklar

Enterokoklarda vankomisin direnci ilk kez 1986 yılında Avrupa'da (Kasım ayı) saptanmış ve 1988 (Ocak ayında)'da bildirilmiştir. 1988 yılı ortalarında ise Paris'te Hematoloji kliniğinde yatan hastalarda VRE kolonizasyonu saptandığı bildirilmiştir. Daha sonra yaygınlaşmıştır, özellikle ABD'de önemli bir nozokomiyal patojen haline gelmiştir; 1989'da NNIS sistemine yansıyan enterokokların %0.3'ü (YBB'de %0.1'i) vankomisine dirençli olarak bulunmuş; Devam eden süreçte, enterokoklardaki vankomisin direnci 1993'de %7.9 (YBB'de %13.6), 2003'te YBB'de %28.5 oranında saptanmıştır. Avrupa'da ise VRE insidansı çok düşük kalmıştır; 2004'de tüm Avrupa'da *Enterococcus faecalis*'lerin %0.9'u, *E. faecium*'un %9'u vankomisine dirençli bulunmuştur.

VRE'lerin çoğu aminoglikozidlere ve beta-laktam antibiyotiklere olduğu gibi teikoplanine de direnç gösterebilmektedir. ABD'de MRSA ve VRE arasında VanA geninin transfer olduğu bildirilmiştir. VRE açısından en önemli kaynak sindirim sistemidir. Rektal sürüntü ile VRE kolonizasyonu %100 olarak saptanabilmektedir. VRE ile GİS'e VRE kolonizasyonu olan hastaların dışkıсында, kolonizasyon yükü oldukça yüksektir (108 CFU/gr). Bu kadar yüksek konsantrasyonlarda dışkıda bulunan bir bakterinin, vücudun birçok yerinde bulunabilmesi şaşırtıcı olmamalıdır. YBB'de VRE geçişi konusunda en sık sorumlu tutulan yol indirekt temas olarak bildirilmektedir; bu konuda da en sık sağlık çalışanlarının elleri sorumlu olarak bulunmuştur. Hava yolu ile geçtiğine dair bir delil/çalışma yoktur. Hastada diyare varsa bulaşma oranı yüksektir; çevrede yüzeyde varsa eldivenlere bulaş yüksektir. Çevre yüzeyinde uzun süre canlı kalabilmesi (7 gün-2 ay) nedeni ile kontaminasyon olasılığı artmaktadır.

Normal florada bulunan enterokoklar, *S.aureus*'lar kadar invazif değildir. VRE kolonizasyonu saptanan hastaların çok %10'unda infeksiyon gelişmektedir. Bu durum immunosupresyon ile direkt ilişkilidir. VRE'ye bağlı en ağır infeksiyonlar VRE bakteriyemisi, endokardit ve menenjitir. İdrar yolu infeksiyonları daha az ağır seyretmektedir, ayrıca tedavisi de kolay yapılabilmektedir.

Koagülaz-Negatif Stafilocoklar

KNS'ler hastanelerde yaygın olarak protez kalp kapağı ve damar içi kateter gibi tıbbi gereçlerde biyofilm oluşturabilme yeteneği olan önemli patojenler olarak kabul edilir. KNS'ler glikopeptid direnci gelişen ilk mikroorganizmadır. Teikoplanine karşı direnç vankomisine olan dirençten daha sıktır ve *S.haemolyticus* ve *S.epidermidis*'te sık olarak saptanmaktadır. Ayrıca, KNS'lerin yaklaşık olarak %75'i oksasiline dirençlidir.

Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*

Hastane kökenli MRSA (HK-MRSA) ilk olarak ABD'de 1968'de gösterilmiştir. Yıllar geçtikçe, MRSA, hastane kökenli *S.aureus* infeksiyonlarının %50'den fazlasında sorumludur. Avrupa'da MRSA prevalansı ülkeden ülkeye göre değişmektedir; en yüksek sıklık 2004 bildirilen bir çalışmada İngiltere (%44), İrlanda (%41) ve Yunanistan (%44)'da saptanmıştır. Ayrıca İtalya ve Belçika'da da sıklıkları artmaktadır. Hatta MRSA sıklığı düşük olan kuzey Avrupa ülkelerinde dahi sıklığın artma eğiliminde olduğu bildirilmektedir. Tüm beta-laktamlara karşı direnç ile birlikte MRSA türü bakteriler sefalosporinlere, aminoglikozidlere, florokinolonlara ve makrolidlere karşı çoğul direnç gösterme eğilimindedir. Metisilin direnci ve tüm beta-laktamlara dirençli antibiyotikler, stafilocoksik "Cassette" kromozomu ve (SCC mec) geni ile ilişkili olup PBP2a veya PBP2'yi düzenleyen proteini kodlayan mecA genini taşır.

Tedavi Seçenekleri

Vankomisin ve teikoplanin bir glikopeptid olup Gram-pozitif koklara karşı etkilidir. Vankomisin ve teikoplanin arasında çapraz direnç nakli olabilmektedir. Dirençli Gram-pozitif kok infeksiyonlarında yeni tedavi seçeneklerine gereksinim olduğu oldukça açıktır. Kullanımı onaylanmış yeni tedavi seçenekleri daptomisin, linezolid ve telitromisin'dir. Daptomisin, yeni bir antimikrobik sınıfı olan lipopeptidlerin ilk antibiyotığıdır; MRSA, KNS ve VRE gibi Gram-pozitif koklara karşı bakterisid etkilidir. Daptomisin, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde indike iken *S.aureus* bakteriyemi ve infektif endokarditler için klinik denemelerde başarılı ile kullanılmış klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Linezolid, ilk olarak tanımlanan oksazolidinon grubu bir antibiyotiktir. Hemen hemen tüm Gram-pozitif koklara karşı aktivitesi vardır. Linezolid toplum kökenli, nozokomiyal infeksiyonlarda ve MRSA ve VRE'nin etken olduğu infeksiyonlarda, beraberinde bakteriyemi olması durumunda bile önemli bir seçenektir.

Telitromisin, makrolidlerin yeni bir alt grubu olan ketolidlerin ilk temsilcisidir. Telitromisin, MSSA gibi çoğu Gram-pozitif kok etkenine karşı in vitro etkilidir, ancak MRSA karşı etkinliği yoktur.

Toplum kökenli olan pnömoni (sinüzit ve KOAH alevlenme FDA onayı kaldırıldı) gibi toplum kökenli solunum yolunun hafif-orta şiddetli infeksiyonlarında tedavide kullanılabilir. Klinikte son dönemlerde gündemde olan ajanlar; dalbavancin, oritavancin and telavancin (yeni glikopeptidler), tigesiklin (geniş spektrumlu intravenöz tetrasiklin, seftobiprole (MRSA etkinliği olan geniş spektrumlu sefalosporin) ve iclaprim (diaminoprimidin).

Antimikrobik Direncinin Kontrolü

Son zamanlarda, sağlık bakımı ile ilgili infeksiyonları azaltmak ve antimikrobik direncinin yayılmasını ve ortaya çıkışını azaltmak amacı ile tüm dünyada ittifak sağlanmaya çalışılıyor. Bazı strateji planları uygulanmıştır;

- a- Antimikrobik direncinin gözetlenmesi
- b- İlaç kullanımının iyi denetlenmesi
- c- Uygun reçete yazılmasının sağlanması
- d- Çapraz infeksiyonun önlenmesi için genel önlemler ve hijyenin geliştirilmesi
- e- Yeni ilaç ve teknolojilerin geliştirilmesi (antiinfektif, aşı ve tanı araçları)

Kontrol programların amacı 2008'e kadar %50 oranında azaltmayı hedeflemektedir.

Öneriler

- Sürveyans- İlk yatışta ve yatış sırasında
- Bariyer Önlemleri
- Çevre dekontaminasyonu
- El yıkama
- MRSA veya VRE taşıyan hastaların dekolonizasyonu
- MRSA veya VRE taşıyıcı olan sağlık personellerinin dekolonizasyonu/mupirosin

Kaynaklar

1. Finch R. Gram-positive infections: lessons learnt and novel solutions. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12 (Suppl 8): 3-8.
2. Clinical audit of linezolid use in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(2):423-6.
3. Livermore DM, Pearson A. Antibiotic resistance: location, location, location. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13 (Suppl 2):7-16.
4. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest* 1999; 115 (3 Suppl):34-41.
5. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003; 361 (9374):2068-77.