

# Hastane İnfeksiyonu Etkeni Çoklu Dirençli Gram-Negatif Basiller: Tedavide Karşılaşılan Güçlükler ve Çözüm Önerileri

Mehmet BAKIR\*

\* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Anabilim Dalı, SİVAS

Çoklu dirençli gram-negatif basiller, birden çok antibiyotik grubuna dirençli mikroorganizmalardır. Gram-negatif bakteriler içinde en önemli hastane infeksiyonu etkenleri *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp. ve *Serratia* spp.'dir<sup>[1]</sup>.

Hastane infeksiyonu etkeni mikroorganizmalar toplum kökenli olanlara göre antibiyotiklere daha dirençlidir. Hastane içinde direnç gelişmesini belirleyen birçok faktör bulunmaktadır. Direnç genellikle kritik hastaların tedavi edildiği yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve yanık ünitesi gibi birimlerde gelişerek hastanenin diğer alanlarına yayılır. "Neden YBÜ gibi alanlar direnç gelişiminde önemlidir?" Çünkü, YBÜ'lerde hem hasta yoğunluğu fazladır, hem de YBÜ'ler antibiyotiklerin yoğun kullanıldığı alanlardır. Ayrıca, yeni işlem ve araçların kullanılması, toplumdandan ya da diğer hastanelerden dirençli mikroorganizmalarla kolonize ya da infekte hastaların kabulü, şiddetli immünyetmezlik ve ağır hastalık tablosu olan hastaların kabul edilmesi, birimde infeksiyon kontrol ve izolasyon işlemlerinin yetersizliği, uyumun etkisiz olması, yaygın empirik antibiyotik kombinasyonlarının kullanılması ve belli bir zaman içinde bir alanda

yüksek oranda antimikrobiyal ilaç kullanımı gibi faktörler de diğer nedenleri kapsamaktadır<sup>[1]</sup>.

Bir ortama, dirençli bakteri popülasyonunun hakim olması farklı şekillerde olabilir. Daha önce hassas olan bir mikroorganizma popülasyonuna dirençli bir mikroorganizmanın girmesi ya da popülasyonda duyarlı olan bir suşun direnç kazanması (genetik mutasyon ya da farklı suş veya türlerden direnç geninin transferi) ve dirençli subpopülasyonların seçilmesi ya da popülasyonda varolan dormant direnç mekanizmasının çıkması şeklindedir<sup>[2]</sup>.

Çoklu ilaç direnci açısından sorun olan gram-negatif bakteriler *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. şeklinde verilebilir. Bu makalede anılan etkenlerde sık karşılaşılan direnç mekanizmaları ve çözüm önerileri tartışılacaktır.

## ***Escherichia coli* ve *Klebsiella* Suşlarında Direnç Sorunu ve Çözüm Önerileri**

**Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sorunu:** GSBL, geniş spektrumlu beta-laktamları hidrolizleyen çok sayıda beta-laktamazı içerir. Sefamisinler hariç tüm sefalosporinleri, penisilinleri ve aztreonamı inaktive eden enzimlerdir. GSBL'ler, klavulanik asit, tazobaktam ve daha az oranda da sulbaktam gibi beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır. GSBL, sefamisinlere etkili değildir. GSBL meydana getiren çoğu suş, sefoksitin ve sefo-tetana hassastır. Ancak GSBL meydana getiren suş

**Multidrug Resistant Gram-Negative Bacilli as Nosocomial Infection Agents: Problems in Therapy and Recommendations for Management**

**Key Words:** Multidrug resistance, Gram-negative bacilli, Therapy

**Anahtar Kelimeler:** Çoklu direnç, Gram-negatif basiller, Tedavi

lar, dış membran porin protein kaybından dolayı sefamisinlere de dirençli olabilir<sup>[3]</sup>.

GSBL ülkemizde de önemli bir sorundur. Gür ve arkadaşlarının hastane kökenli etkenlerde yaptığı çok merkezli çalışma *Klebsiella pneumoniae* suşlarının %33-74'ünün, *E. coli* suşlarının ise %0-27'sinin GSBL ürettiğini göstermektedir<sup>[4]</sup>. Kocazeybek, 4 hastaneyi içeren bir çalışmada, GSBL oranını %19.5, indüklenebilir beta-laktamaz oranını da %13.2 olarak bulmuştur<sup>[5]</sup>. Leblebicioğlu ve arkadaşları ise YBÜ'lerden elde edilen *Klebsiella* suşlarının yarısının GSBL ürettiğini bildirmişlerdir<sup>[6]</sup>.

Çoğu GSBL'ler, TEM veya SHV türevi ve plazmid kökenlidir. Şimdi 90'ın üzerinde TEM ve 25'in üzerinde SHV tipi beta-laktamaz enzimi vardır. Bu enzim gruplarının her ikisiyle de gen içinde seçilmiş bölgelerde çok az nokta mutasyonu sonucu geniş spektrumlu fenotipler gelişir. TEM ve SHV tipi GSBL'ler plazmid kökenli ve en sık *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında bulunmaktadır. *Proteus* spp., *Providencia* spp. ve diğer Enterobacteriaceae'lar da bu enzimleri bulundurabilir<sup>[3]</sup>.

TEM-1, gram-negatif bakterilerde en sık karşılaşılan beta-laktamazdır. *E. coli*'de ampisilin direncinin %90'a yakını TEM-1 ürünüdür<sup>[7]</sup>. Bu enzim artan oranlarda *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae*'de görünen ampisilin ve penisilin direncinden sorumludur. TEM-1, sefalotin ve sefaloridin gibi ilk sefalosporinleri ve penisilinleri hidrolize etme yeteneğine sahiptir. TEM-2, TEM-1'in ilk türevi ve orjinal beta-laktamaz şekli bir aminoasidin yer değişimi ile oluşmuştur<sup>[8]</sup>. İlk olarak 1989 yılında bildirilen TEM-3, GSBL fenotipi gösteren ilk TEM tipi beta-laktamazdır<sup>[9]</sup>. TEM enziminde oluşan aminoasit değişikliklerinin kombinasyonları 5.2-6.5 arasında değişen izoelektrik noktaya sahip GSBL fenotipleri meydana getirerek seftazidim ve seftotaksim gibi spesifik oksimino-sefalosporinlere direnç gelişir<sup>[10]</sup>.

TEM tipi beta-laktamazlar en sık *E. coli* ve *K. pneumoniae*'da bulunmasına rağmen, artan sıklıkta diğer tür gram-negatif bakteri türlerinde de tespit edilmiştir. TEM tipi beta-laktamazlar *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri* ve *Salmonella* spp. gibi Enterobacteriaceae türlerinde rapor edilmiştir. TEM türü GSBL Enterobacteriaceae cinsi dışındaki gram-negatif bakterilerde de gösterilmiştir. TEM-42 beta-laktamazı *P. aeruginosa* suşlarında bulunmuştur<sup>[3]</sup>.

**İnhibitör dirençli beta-laktamazlar:** Bu beta-laktamazlar GSBL olmamasına rağmen, klasik

TEM veya SHV tipi enzimlerin türevleri olduğu için çok kez bu grupta tartışılmaktadır. 1990'lı yılların başlarında klavulanik aside dirençli olan beta-laktamazlar tanımlanmıştır. Bu enzimlerin TEM-1 veya TEM-2 beta-laktamazlarının varyantları olduğu, nükleotid sekansı ile belirlenmiştir. En az 19 ayrı inhibitör TEM beta-laktamazı vardır. İnhibitör dirençli varyantları klavulanik asit ve sulbaktam ile inhibisyona dirençli olmasına ve amoksisilin-klavulanat, tikarsilin-klavulanat ve sulbaktam-ampisilin gibi inhibitör kombinasyonlarına klinik olarak direnç göstermesine rağmen, tazobaktam ve böylece piperasilin-tazobaktam inhibisyonuna duyarlı kalır. TEM beta-laktamazları esas olarak *E. coli*'nin klinik izolatlarında bulunmakla birlikte *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *P. mirabilis* ve *Citrobacter freundii*'nin bazı suşlarında da bulunur<sup>[11,12]</sup>.

SHV türü enzimler plazmid kökenlidir. SHV-1 beta-laktamaz en sık *K. pneumoniae*'da bulunarak, bu türdeki plazmid aracılı ampisilin direncinin %20'ye yakınından sorumludur. TEM tipi beta-laktamazlara benzemeyen SHV-1'in çok az türevi bulunmaktadır. Daha da ötesi, SHV varyantlarını oluşturmak için *bla<sub>SHV</sub>*'de gözlenen değişiklikler, yapısal genler içinde çok az noktalarda gelişir<sup>[7]</sup>. SHV türevlerinin çoğu GSBL fenotipine sahiptir. SHV türü GSBL'nin çoğu *K. pneumoniae* suşlarında bulunmuştur. Ancak bu enzimler *C. freundii*, *E. coli* ve *P. aeruginosa*'da da tespit edilmiştir<sup>[3]</sup>.

Son yıllarda tercihen seftotaksimi hidrolizleyen CTX-M olarak isimlendirilen plazmid aracılı yeni bir GSBL ailesi tanımlanmıştır. Toho enzim 1 ve 2 gibi CTX-M enzimlerini (CTX-M-1, CTX-M-2 –CTX-M-10) içerirler. CTX-M tipi beta-laktamazların sefalotin veya sefaloridini benzilpenisilinden ve seftotaksimi de seftazidimden daha fazla hidrolize edebildiği gösterilmiştir. Bu enzim seftotaksimi hızlı hidrolizlemesine ilaveten sulbaktam ve klavulanattan daha çok beta-laktamaz inhibitörü tazobaktam ile daha iyi inhibe edilir<sup>[3]</sup>.

### **GSBL Sorununda Karşılaşılan Güçlükler ve Çözüm Önerileri**

“GSBL tespit edilmeli midir?” GSBL oluşturan mikroorganizmalar tarafından oluşturulan infeksiyonların geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler ile tedavisinde yetersizlik riskinin arttığı düşünülmektedir. Bunun için “National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)” kriterlerine göre GSBL oluşturduğu doğrulanmış bir mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık test sonucuna bakılmaksızın bütün geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere

dirençli rapor edilmesi önerilmektedir. Bazı GSBL oluşturan suşlar NCCLS tarafından önceden kullanılan rehberlere göre fenotipik olarak dirençli gözükmezken, geniş spektrumlu antibiyotiklere aşırı dirençlidir. Bunun için klinik mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından dirençli olarak rapor edilmemesine rağmen, oksiiimino-sefalosporinlere artan minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri gösteren izolatların farkında olunması önemlidir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarının bir ya da daha çok yöntem ile GSBL araştırması önemlidir<sup>[13]</sup>. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının duyarlılıkları rapor edilmelidir. Bu inhibitörlü kombinasyonlar, GSBL üreten mikroorganizmalar tarafından oluşturulan enfeksiyonların tedavisi için alternatiflerdir. Beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının GSBL meydana getiren enfeksiyonların tedavisinde tutarlı bir alternatif sağladığına dair çalışmalar vardır<sup>[3,14]</sup>.

Dünyada GSBL oluşturan birçok suş için inokulum artıyorken, geniş spektrumlu sefalosporinler için MİK de artmaktadır. İnokulum sayısı  $10^5$ 'ten  $10^7$ 'ye arttırılırken, çoğu sefalosporin için MİK değeri de dramatik olarak artmaktadır. GSBL üreten suşlar bazı geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere duyarlı gibi gözükseler de inokulum etkisi görülür. Yani bakteri sayısının arttığı durumlarda direnç düzeylerinde de artma gözlenmektedir. Önerilen inokulum düzeylerinde ( $5 \times 10^5$  bakteri/mL) MİK değerleri düşüktür, inokulum değerleri  $10^7$ 'ye çıkarıldığında MİK değeri de 100-500 kat yükselmektedir. Bu bakteriler yukarıda belirlenen inokulum değerlerinde duyarlı gözükseler bile enfeksiyon alanında yüksek inokulum sayısına ulaşabileceği için tedavide başarısızlık görülebilir<sup>[15]</sup>. Patterson ve arkadaşları, görünürde duyarlı olan fakat GSBL üreten suşlar ile ciddi enfeksiyonların sefalosporinler ile tedavilerinin suboptimal sonuçlara neden olduğunu, bu nedenle *Klebsiella* spp. veya *E. coli* suşlarının GSBL üretilmediğinin belirlenmesini ve enfeksiyon kontrol uygulayıcılarına bildirilmesini önermiştir<sup>[16]</sup>.

**GSBL araştırma yöntemleri:** GSBL meydana getiren Enterobacteriaceae'ların artması, bu enzimlerin varlığını uygun olarak belirleyecek laboratuvar test yöntemlerini gerekli kılmaktadır. GSBL'yi araştırmak için kullanılan testlerin duyarlılığı ve özgülüğü test edilen sefalosporinler ile değişebilmektedir. GSBL, genellikle seftazidim ve/veya sefotaksim MİK değerlerinde orta dereceli bir artışa yol açtığından dolayı rutin laboratuvarında tespit edilmeleri güçtür. *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında bir GSBL'nin varlığını güvenli olarak araştırmak için

MİK veya disk difüzyon testlerinin herhangi birinin tek başına uygulanması yeterli değildir. Etkilenen antibiyotiklerde duyarlılık azalması GSBL göstergesi olarak kabul edilir<sup>[3]</sup>.

Enzim substrat değişiklikleri nedeniyle tutarsız sonuçlar alınabileceği için, antibiyotik duyarlılık testlerinde indikatör antibiyotiklerin hepsi yer almalıdır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin herhangi biri için MİK değerinin  $\geq 2 \mu\text{g}$  ya da seftazidim ve sefpodoksim inhibisyon zon çapları  $\leq 22$  mm ise aztreonam ve sefotaksim zon çapları  $\leq 27$  mm ise ve seftriakson zon çapı  $\leq 25$  mm ise GSBL için ileri değerlendirme yapılmalıdır<sup>[17]</sup>.

**Çift disk sinerji (ÇDS) testi:** "Kirby-Bauer" disk difüzyon test yöntemi GSBL'yi belirleyen en önemli testlerden biridir. En sık uygulananı da çift disk difüzyon testidir. Bu testte mikroorganizma "Mueller-Hinton" agar plağı yüzeyine yayılmakta, amoksisilin-klavulanat içeren bir antibiyogram diski plağın merkezine yerleştirilmekte ve sefotaksim, seftazidim, aztreonam ve sefepim diskleri amoksisilin-klavulanat diskinin 30 mm uzağına (merkezden merkeze) yerleştirilerek plak  $35^\circ\text{C}$ 'de 18 saat inkübe edilmektedir. Amoksisilin-klavulanat diskindeki klavulanatın sinerjisi ile oluşan oksiiimino beta-laktamin inhibisyon zonunda genişleme, pozitif sonuç kabul edilmektedir. Bu test GSBL'yi araştırmak için uygun bir test olmakla birlikte test duyarlılığının diskler arasındaki mesafenin 20 mm'ye indirilmesi ile artacağı gösterilmiştir. Alternatif bir yöntem "Mueller-Hinton" agara klavulanat ( $4 \mu\text{g/mL}$ ) ilave edilmesi ve bir ya da daha çok diski içeren geniş spektrumlu sefalosporinlerin agar üzerine yerleştirilmesi ile yapılan agar dilüsyon testidir. Geniş spektrumlu beta-laktam ajanların MİK değerinde  $\geq 8$  kat azalma saptanır<sup>[3]</sup>.

Klinik izolatlarda klavulanik asit veya diğer beta-laktamaz inhibitörlerinden birinin ilavesi ya da bu olmaksızın geniş spektrumlu bir sefalosporin ile yapılan dilüsyon testleri ile de GSBL araştırmak mümkündür. Bu amaçla belli ticari testler geliştirilmiştir. E-test stripleri, bir ucunda seftazidim gradientini ve diğer ucunda klavulanata ilaveten seftazidim gradientini içeren iki yanlı striplerdir. Klavulanik asit varlığında seftazidim MİK'inde üç dilüsyon üzerinde bir azalma varsa GSBL için pozitif kabul edilir. Bu testin GSBL araştırmak için çift disk yönteminden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Otomatik mikrobiyal hassasiyet test sistemi olan Vi-tek testi, tek başına seftazidim veya sefotaksim klavulanat ile kombinasyonunu içeren gözlerden oluşan bir sistemdir. Tek başına ilaç içeren gözlerle karşılaştırıldığında kla-

vulanat içeren gözlerdeki üreme azalması, GSBL varlığını gösterir<sup>[3]</sup>.

Yukarıda tanımlanan testler sadece GSBL varlığını belirlemeye yönelik testlerdir. Spesifik GSBL'nin klinik izolatlarda belirlenmesi işlevi daha karmaşıktır. GSBL'nin ilk belirlendiği dönemlerde izoelektrik noktanın tespit edilmesi genelde varolan GSBL'yi göstermek için yeterli idi. Ancak çoğu aynı izoelektrik noktaya sahip 90'ın üzerinde TEM tipi beta-laktamaz olduğundan, bu test daha uzun süre yararlı olamamıştır. Enzim ailesine ait beta-laktamazların varlığını araştırmak için en sık ve en yaygın kullanılan moleküler metod beta-laktamaz için özgül olan oligonükleotid primerleri kullanılarak yapılan polimeraz zincir reaksiyonudur<sup>[3]</sup>.

GSBL, hastanelerde genel olarak seftazidim ve seftriakson gibi antibiyotiklerin kullanımına sekonder ortaya çıktığından, sefalosporinlerin kullanımının kısıtlanması, hatta mümkünse kullanılmaması ve eş zamanlı olarak alternatif antibiyotikler ile değişimlerin yapılması önerilmektedir. Antibiyotik değiştirme işleminin GSBL kontrolündeki yeri tam olarak belirlenememiştir. Ancak imipenem gibi bir karbapenem veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu (özellikle piperasilin/tazobaktam) umut vericidir. Bu infeksiyonların tedavisinde çapraz direnç nedeniyle aminoglikozidler, tetrasiklinler ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) gibi antimikrobiyallerin kullanımları sınırlıdır. Aynı şekilde son yıllarda florokinolonlara da direnç giderek artmaktadır<sup>[18]</sup>.

Karbapenemler GSBL oluşturan mikroorganizmalar ile gelişen ciddi infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek antimikrobiyal olarak düşünülmelidir. GSBL meydana getiren *K. pneumoniae* salgınları gerçekleştiği zaman GSBL ile hidrolize karşı dirençli olan imipenemin kullanılması önerilmiştir<sup>[19,20]</sup>. On Avrupa ülkesinden 31 merkezi içine alan bir çalışmada aminoglikozid ve kinolona da dirençli olan ve beta-laktamaz üreten suşlara karşı imipenem ve meropenem en etkili antibiyotik olarak bulunmuştur<sup>[21]</sup>. Ülkemizde yapılan ve 4 farklı hastanenin YBÜ'lerinden elde edilen GSBL pozitif gram-negatif bakterilerin imipeneme %89.7, meropeneme %95.1 oranında duyarlı olduğu bulunmuştur. *Klebsiella* suşları ise imipeneme %98.4, meropeneme %100 duyarlı bulunmuştur<sup>[22]</sup>. GSBL pozitif mikroorganizmalar ile oluşan uzamış nozokomiyal salgınların üstesinden imipenem ile gelinebileceği bildirilmiştir. GSBL oluşturan *K. pneumoniae* bakterisinde meropenem ya da imipenem alan hastalarda mortalitenin

%10'dan daha az olduğu gösterilmiştir. Karbapenem tek başına ya da diğer grup antibiyotikler ile bir aminoglikozid kombine olarak kullanılmaktadır. Tekli antibiyotikler kombine antibiyotiklerle karşılaştırıldığında, kombinasyonun tek antibiyotiklere daha üstün olduğunu gösteren bulgu yoktur. Bazı çalışmalarda kombine tedaviyle sinerji elde edildiği gösterilmekle birlikte bütün çalışmalar bu sonucu destekleme eğiliminde değildir. Ancak genellikle karbapenem yapılı bir antibiyotik, amikasin gibi aminoglikozid ile kombine olarak kullanılmaktadır<sup>[23]</sup>.

GSBL pozitif mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonların tedavisinde alternatif olarak florokinolonlar da kullanılabilir. Siprofloksasinin imipenemin yerine kullanıldığında etkili olduğu gösterilmesine rağmen, GSBL pozitif suşların önemli bir kısmında siprofloksasin ve diğer florokinolonlara karşı direnç tespit edilmiştir. Lautenbach ve arkadaşları, GSBL oluşturan *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile yaptıkları bir çalışmada, %55.8 oranında florokinolon direnci tespit etmişlerdir<sup>[24]</sup>. Ülkemiz YBÜ'lerinden izole edilen siprofloksasin dirençli gram-negatif suşların %52'si imipeneme, %80'i seftazidime, %97'si ise seftriaksona dirençli bulunmuştur. Aynı çalışmada imipenem dirençli suşların %19'u seftazidime, %18'i de amikasine duyarlı bulunmuştur<sup>[6]</sup>. Bir başka çalışmada, 452 *K. pneumoniae* bakteremi atağından 25 (%5.5)'inde suşların kinolona dirençli olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada kinolona dirençli 25 suştan 15 (%60)'inin, kinolona duyarlı 427 suştan 68 (%16)'inin GSBL pozitif olduğu, ayrıca önceden kinolon kullanımı ve GSBL varlığının kinolon direnci ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca yazarlar, daha önce GSBL oluşturan bir *K. pneumoniae* suşunda plazmid aracılı siprofloksasin direnci gözlenmesi nedeniyle, GSBL oluşumu ile siprofloksasin direnci arasında ilişki olabileceğini düşünmüşlerdir<sup>[25]</sup>. Sefalosporinler gibi beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlarda da (tikarsilin-klavulanat veya piperasilin-tazobaktam) bakteri inokulumu artıyorken, MİK değeri de artmaya adaydır. Ayrıca, aşırı beta-laktamaz oluşumu veya beta-laktamaz oluşumu ile porin kaybının birlikte olması da beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının etkinliğinde azalmaya yol açabilir. Aynı sorun sefalosporin ve beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarında da olabilir<sup>[23]</sup>. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine önemli oranda direnç olduğundan, GSBL pozitif bir mikroorganizma ile oluşmuş salgını önlemek için önerilmemektedir. Ancak yeni salgın olasılığını önlemek amacıyla ya da GSBL üreten mikroorganizmalarla infeksiyon olasılığının bulunduğu durumlarda

beta-laktam/beta-laktamaz kombinasyonlarının seftazidime bir alternatif olabileceği belirtilmektedir. Bu kombinasyonun 4 yıldan daha uzun bir süre kullanımının GSBL üreten *K. pneumoniae*'nin oranının azalması yanında piperasilin-tazobaktam dirençli varyantlarda da %25'ten %5'e düşme bulunmuştur. Ayrıca, *Pseudomonas* gibi diğer patojenlerin dirençli varyantlarında seçilme olmamış, vankomisin dirençli enterokok (VRE) oranları da düşük seviyelerde kalmıştır<sup>[26,27]</sup>. Piroth ve arkadaşları Fransa'da yaptıkları bir çalışmada, *K. pneumoniae* suşlarının %55'inin GSBL oluşturduğu ve bu suşların sefamisin ve imipenem hariç beta-laktam antibiyotiklere, aminoglikozidlere (gentamisin hariç), florokinolonlara, sülfonamidlere ve kloramfenikole önemli oranlarda dirençli olduğu ve beta-laktamaz oluşturan suşlarla oluşan enfeksiyon olgularında en önemli risk faktörünün entübasyon olduğunu ifade etmişlerdir. Yazarlara göre daha önce beta-laktamaz inhibitörlerinin kullanımı GSBL yapan patojen mikroorganizmaların ortaya çıkma ve yayılmasının kontrolünde yardımcı olabilmektedir<sup>[28]</sup>.

Birçok çalışma 3. kuşak sefalosporin kullanımı ile *K. pneumoniae* suşlarındaki antibiyotik direnci arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Pateron ve arkadaşları bir sunumlarında, bakteremili hastalardan üretilen GSBL pozitif *K. pneumoniae*'li hastaların %31'inin daha önceden antibiyotik aldığı, GSBL negatif olguların ise antibiyotik almadıklarını göstermiştir<sup>[29]</sup>. Yine Meyer ve arkadaşları, kullanılan seftazidim miktarıyla seftazidime dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonları arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmiştir. İlginç olarak bu çalışmada seftazidim dirençli *K. pneumoniae* suşlarının %72'sinin 7 günden daha uzun süre antibiyotik, %41'inin ise daha önce seftazidim aldığı belirtilmiştir. Daha da önemlisi, seftazidim kullanımı ve ciddi enfeksiyon gelişmesi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bu sorunun çözümü için sınırlı antibiyotik kullanımı önerilmiştir<sup>[19]</sup>. Başka bir çalışmada, "Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center"da *K. pneumoniae* izolatlarındaki direnç oranının 1993 yılında %6 iken, 1994 yılında %28'e çıktığı ve salgının hastanede yaygın olmasına karşın seftazidimin fazla kullanıldığı hastane alanlarında oranın daha yüksek olduğu şeklindedir. Yazarlar, hastanelerinde seftazidim kullanımının azaltılarak piperasilin-tazobaktam kullanımının artırılması ile piperasilin-tazobaktam ve diğer ilaçlara karşı olan direnç artışı gözlememiş, aksine seftazidim dirençli *K. pneumoniae* oranında azalma gözlediklerini bildirmişlerdir<sup>[27]</sup>. Rahal ve arkadaşları da "New York Queens Hastanesi"ndeki

antibiyotik direnci ile ilgili deneyimlerini yayınlamışlardır. Bu hastanede 1988 yılında seftazidim, imipenem ve aminoglikozidler hariç bütün antibiyotiklere kromozomal olarak dirençli olan *Acinetobacter baumannii* suşları ile oluşan enfeksiyonlara seftazidim kullanımının artması yol açmıştır. Giderek imipenem kullanımı artmış ve 1991-1992 yıllarında kromozomal olarak imipenem ve seftazidime dirençli *A. baumannii* suşları ortaya çıkmıştır. Bu suşlar temas izolasyonu, hasta kohortlaması ve lokal polimiksin kullanımı ile 1999 yılında ancak elimine edilebilmiştir. Diğer yandan aynı hastanede seftazidim kullanımının artması 1993 yılında plazmid aracılı seftazidim dirençli *K. pneumoniae* yayılımına yol açmış, bu da imipenem ve sefamisin kullanımında artma ve 1995 yılında da plazmid-kromozomal aracılı seftazidim-sefamisin ve imipenem dirençli *K. pneumoniae* suşlarının çıkması ile sonuçlanmıştır. Bunu önlemek için sefamisin ve sefalosporinlerde sınıf sınırlandırılması yapılmıştır. Seftazidim direnci hastanede %44, YBÜ'de ise %87 oranında azalmıştır. İmipenem kullanımında artma sonucu 1996 yılında kromozomal aracılı imipenem dirençli *P. aeruginosa* salgını olmuştur<sup>[30]</sup>. Rahal ve arkadaşları, sefalosporin kullanımının sınırlandırılmasının *Klebsiella* kolonizasyonu veya enfeksiyonu üzerine olan etkisi konusundaki başka bir araştırmalarında, hastanelerinde pediatrik enfeksiyonlar, tek doz profilaksi, akut bakteriyel menenjit, spontan peritonit ve gonokokal enfeksiyon hariç olmak üzere sefalosporin dışında bir antibiyotik kullanımını içeren bir kılavuz hazırlayarak sefalosporin kullanımı için enfeksiyon hastalıkları onayını zorunlu kabul etmişlerdir. Çalışma, sefalosporin kullanımında %80.1 azalma, seftazidim dirençli *K. pneumoniae* kolonizasyon ve enfeksiyonunda bütün hastanede %44, YBÜ'lerde %70.9 ve cerrahi YBÜ'de %87.5 azalma ile sonuçlanmıştır. Ancak bu çalışmada, imipenem kullanımının artmasına paralel olarak imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında da %68.7 oranında bir artış olmuştur<sup>[31]</sup>. Bir başka çalışmada, iki farklı hastanede seftazidim kullanımı ve çoklu ilaç direnci olan *K. pneumoniae* enfeksiyonu gelişimi arasındaki ilişki konusunda eğitim verilmiş ve eğitim öncesi ve eğitim sonrası antibiyotik kullanım miktarları ve direnç oranları tespit edilmiştir. Hastanelerden birinde seftazidim kullanımı 4301 g'dan 1248 g'a düşerken, piperasilin-tazobaktam kullanımı 12455 g'dan 17464 g'a yükselmiştir. Bu hastanede *K. pneumoniae*'deki seftazidim direnci %22'den %15'e düşerken, piperasilin-tazobaktam direnci de %36'dan %19'a düşmüştür. Diğer hastanede ise seftazidim kullanımı 6533 g'dan 4792 g'a

düşerken, piperasilin-tazobaktam kullanımı 58691 g'dan 67027 g'a yükselmiştir. Bu hastanede seftazidim direnci %10'dan %5'e düşerken, piperasilin-tazobaktam direnci %22'den %14'e düşmüştür. Her iki hastanede de piperasilin-tazobaktam kullanımında artma olmasına rağmen, dirençte azalma meydana gelmiştir. Ayrıca, erişkin YBÜ'de sefalosporin kullanımının kısıtlanması ve piperasilin-tazobaktam kullanımının artması dirençli gram-negatif bakteri enfeksiyonunda da azalma meydana getirmiştir<sup>[14]</sup>. İn vitro koşullarda yapılan bir çalışmada, GSBL pozitif suşlara sefepim + sulbaktam veya sefpirom + sulbaktamın imipeneme alternatif olabileceği belirtilmiştir<sup>[32]</sup>.

**GSBL pozitif mikroorganizmalarla oluşan salgınlardan önlenmesi:** GSBL pozitif mikroorganizmalar ile infekte ya da kolonize olan hastalara bakım veren kişilerin eldiven ve önlük giymeleri, hastalar arasında eldiven değiştirmeleri ve ellerini antiseptik sabunla yıkamaları, sürekli eğitim sağlanması, kohortlarda GSBL pozitif suşlarla infekte ve kolonize olan hastaların birlikte gruplandırılmaları, periyodik olarak YBÜ'de rektal sürüntü ve idrar örneklerinin alınarak GSBL oluşturan mikroorganizmalar açısından kültürünün yapılması, empirik tedavide 3. kuşak sefalosporinlere alternatif antibiyotik düşünülmesi, GSBL pozitif mikroorganizmalar ile infekte hastaların transfer edilen yerlere bildirilmeleri ve bu hastaların kayıtlarının tutulması önerilmektedir<sup>[33]</sup>.

Özet olarak, GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında çözüm olarak alternatif antimikrobialların kullanılması, antibiyotik kullanımının kısıtlanması, hasta kohortlaması, el yıkama ve temas önlemleri önerilmektedir.

#### ***Enterobacter* spp. ve *Serratia* spp.'de Direnç Sorunu ve Çözüm Önerileri**

**AmpC beta-laktamaz ("Bush" grup 1 kromozomal enzim) sorunu:** Birçok gram-negatif basil doğal olarak "Bush" grup 1 kromozomal enzimi düşük seviyelerde üretir. Beta-laktamaz oluşumunun induksiyonunda en az üç gen rol alır ve sitoplazmadaki "murein" yıkım ürünlerinin seviyesi ile kontrol edilir<sup>[34]</sup>.

Gram-negatif basillerin hemen hepsi kromozomal AmpC tipi beta-laktamazlar üretmektedir. Bu enzimler aktif bölgelerinin özellikleri nedeniyle 1, 2 ve 3. kuşak sefalosporinleri, penisilinleri ve monobaktamları hidrolize eder<sup>[35]</sup>.

Grup 1 enzimlerinin çoğu induklenebilir niteliktedir. Yani ortamda bir beta-laktam antibiyotik varsa

salınırlar. Beta-laktamaz induksiyonu için AmpC, AmpD, AmpG ve AmpR olmak üzere 4 gen bulunmalıdır. *E. coli* de AmpR geni bulunmadığı için bu türde induklenebilir kromozomal enzimler görülmez. Dördüncü kuşak sefalosporinler bu enzimlere göreceli olarak dayanıklıdır. Karbapenemler üzerine etkileri son derece az olmasına karşın, bu enzimlerin aşırı üretimi dış membran porin değişikliği gibi bir diğer mekanizma ile birleştiğinde karbapenem direncine yol açabilir. Bu enzimler aktif bölgelerinin özelliği nedeniyle klavulanik asit ve sülfonların beta-laktam halkalarına bağlanamazlar. Bu nedenle bu beta-laktamaz inhibitörlerine dirençlidirler<sup>[36]</sup>.

"Bush" grup 1 beta-laktamazları yüksek düzeyde üreten bazı gram-negatif bakterilerde sefalosporinlere ve geniş spektrumlu penisilinlere direnç görülmektedir. Bu durum en sık *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp., ve *P. aeruginosa*'da saptanmaktadır. İndüklenebilir niteliktedirler. Yani normalde az bir miktarda sentezlenen enzim ortama indükleyici konulunca yüksek miktarda sentezlenmeye başlar. Farklı beta-laktamların bu enzimi indükleme yetenekleri ve indükledikleri bu enzime dayanıklılıkları farklıdır. Normalde induksiyon etkisi geçici olup indükleyicinin etkisi kalkınca bazal seviyelere dönerler. Ancak bu türden beta-laktamazları üreten bakterilerde esas sorun induksiyona gerek olmaksızın yüksek oranda beta-laktamaz üreten (dereprese) mutantların bulunmasıdır. AmpD genlerinde defekt bulunan bu mutantlar bakteri popülasyonunda  $10^{-5}$ - $10^{-8}$  sıklığında bulunurlar. İkinci ve 3. kuşak sefalosporinler, aztreonam ve üredopenisilinler bu tip beta-laktamlar için zayıf indükleyici olmalarına karşın, üretilen enzime duyarlıdır. Dolayısıyla bu ajanlar tedavide tek başlarına kullanıldıklarında dereprese mutantların seçilmesine neden olabilirler. Bunun sonucunda tedavide başarısızlıklar ortaya çıkmaktadır<sup>[17]</sup>. Direnç gelişme oranı enfeksiyon alanı, kullanılan ilacın tipi, hastanın altta yatan hastalığına bağlı olarak %20-70 oranında değiştiği belirtilmektedir<sup>[37]</sup>.

GSBL'nin ilk olarak Avrupa'da ortaya çıktığı ve giderek sorunun büyüdüğü belirtilmektedir. Üçüncü kuşak sefalosporinler ve diğer yeni beta-laktamların kullanımlarında artmaya paralel olarak da bu sorunun büyüdüğü görülmektedir. Almanya'da 1990 yılında 10 YBÜ'den toplanan induklenebilir gram-negatif bakteri arasında seftazidim direncinin %8-47 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Sefotaksim direncinin hastaneler arasında değiştiği ve Belçika'daki

YBÜ'lerde %50'ye kadar arttığı belirtilmektedir (36). Boston'da 10 YBÜ'de yapılan bir çalışmada *Enterobacter*, *Serratia* ve *Citrobacter* suşları arasında seftazidim direnci %24-48 arasında bulunmuştur<sup>[38]</sup>. Geniş bir sürveyans çalışmasında 242 YBÜ'nün 200'ünde klas I beta-laktamaz taşıyan Enterobacteriaceae sorunu olduğu ve seftazidim direncinin %20'den fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu stabil dereprese mutantlar karbapenemler hariç bütün diğer beta-laktamlara dirençli bulunmuştur. Seftazidime dirençli suşlar genellikle aminoglikozidler ve siprofloksasine de direnç göstermektedir<sup>[39]</sup>. Ülkemizde 8 hastanenin YBÜ'lerinden soyutlanan gram-negatif bakterilerin dirençleri ile ilgili bir çalışmada, *Enterobacter* suşlarında seftazidime direnç %77.6 olarak bulunmuştur. Seftazidim dirençli suşların %19'unun imipenem, %66'sının amikasin, %53'ünün de siprofloksasine dirençli oldukları belirlenmiştir<sup>[40]</sup>.

### **AmpC Beta-Laktamaz ("Bush" grup 1 kromozomal enzim) Sorunu İçin Çözüm Önerileri**

**AmpC beta-laktamaz tanımlanması:** Rutin laboratuvar yöntemleri ile direnç tespiti başarmadığı için sorunun büyüklüğü tespit edilememektedir<sup>[41]</sup>. Bu nedenle laboratuvar, indüklenebilir beta-laktamaz varlığını disk indüksiyon testiyle gösterebilir. Bu testte kuvvetli indükleyiciler olan imipenem ve sefoksitin diskleri 3. kuşak sefalosporin diskleriyle aralarındaki mesafe 1.5-2 cm olacak şekilde yan yana agar yüzeyine yerleştirilir. Sefalosporin diskinin zonunda indükleyiciye bakan tarafta bir düzelme olması, indüklenebilir beta-laktamaz varlığı açısından pozitif olarak yorumlanır<sup>[17]</sup>. Direnç sorunu ve bu dirence bağlı tedavi yetersizliklerinin olabileceği yerlerde bu testlerin yapılması antibiyotik politikasının belirlenmesi açısından yararlı olabilir.

*Enterobacter* spp. ve *Serratia* spp. gibi etkenlerle gelişen infeksiyonların tedavisinde 2. ve 3. kuşak sefalosporinler ya da aztreonam ile tek başına tedaviden kaçınılmalıdır. Chow ve arkadaşları, 3. kuşak sefalosporinlerin daha dikkatli kullanılmalarının *Enterobacter* spp.'ye bağlı mortaliteyi azaltabileceğini ve nozokomiyal çoklu dirençli *Enterobacter* spp. insidansını azaltabileceğini belirtmiştir<sup>[42]</sup>.

"Kombine antimikrobiyal kullanımı stabil dereprese mutantların seçilmesini önleyebilir mi?" Sanders ve arkadaşları, *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp. (indol pozitif) ve *Providencia* spp. gibi mikroorganizmalarla infekte hastaların %14-56'sında direnç tespit etmiş ve bu hastaların %25-75'inde klinik ye-

tersizlik veya rölaps gözlemiştir. Kombine tedavinin klinik sonuç ya da direnç üzerine etkisi az bulunmuştur. Beta-laktam antibiyotiklerden biri ile tedavi süresince çoklu beta-laktam antibiyotik direncine sahip *Enterobacter* suşlarının ortaya çıkması önemli bir sorundur. Direnç gelişme oranı infeksiyon alanı, tedavide kullanılan ilaç ve hastanın altta bulunan hastalığına bağlı olarak %20-70 arasında değişir. Tedavi sırasında direncin aminoglikozid ya da diğer beta-laktam antibiyotiklerin kullanımından daha çok geniş spektrumlu sefalosporinlerin kullanımı ile ortaya çıktığı ve bir aminoglikozid ilave edilmesinin direnç gelişimini önlemediği belirtilmiştir<sup>[37]</sup>. Direnç gelişmesi tedaviyi takip eden 2-3 gün içinde çıkabileceği gibi 2-3 hafta sonra da çıkabilir. Uzun süreli tedavi söz konusu ise bu türlerin antibiyotik duyarlılıkları 3-4 günde bir tekrarlanmalıdır<sup>[17]</sup>.

Dördüncü kuşak sefalosporinler bu enzimlere göreceli olarak dayanıklıdır. Karbapenemler üzerine etkileri son derece az olmasına karşın, bu enzimlerin aşırı üretimi dış membran porin değişikliği gibi bir diğer mekanizma ile birleştiğinde, karbapenem direncine yol açabilir. Kinolonlar ve aminoglikozidler duyarlılık durumlarına göre seçilebilecek ilaçlardır<sup>[36]</sup>.

Lucet ve arkadaşları, 1992-1996 yılları arasında Fransa'da yaptıkları bir çalışmada, GSBL pozitif Enterobacteriaceae oranını azaltmak için 1992 yılında bir kontrol programı (YBÜ'lerde tarama testleri, bütün birimlerde temas izolasyon önlemlerini içeren) başlatmışlardır. GSBL pozitif mikroorganizma izole edilen cerrahi hastalar için cerrahi septik izolasyon birimi oluşturulmuştur. Bu çalışmada, 1992 yılında GSBL insidansında azalma başarmamış ve yeni olguların çoğu YBÜ'de gelişmiştir. Bu ünitelerde bariyer önlemler için uygun yaklaşımlar harekete geçirilmiştir. Sonuç olarak yeni olgu sayısı azalmıştır. Bu azalma çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmaların azalmasını da kapsamıştır. Bariyer önlemleri, YBÜ hastaları için tarama testleri ve YBÜ'den çıkartıldıktan sonra kohortların gruplandırılması çapraz kontaminasyon ile çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmaların yayılmasının kontrolünde etkili bulunmuştur. Bu salgınlar antibiyotik sınırlaması olmaksızın kontrol edilmiştir<sup>[43]</sup>.

Bu mikroorganizmaların kontrolü için uygulamalar oldukça sınırlıdır. Enfeksiyonların kontrolünde katı infeksiyon kontrol önlemleri ve antisepsi kurallarının uygulanmasının etkisi azdır. Enfeksiyonlar kronik olarak kolonize olan endojen floradan kaynaklandığı için genel infeksiyon kontrol işlemleri infeksiyon insidansını etkilemez. Gastrointestinal sistemin selektif

dekontaminasyonu ve orofarengeal kolonizasyonu azaltmak için gastrik pH'ı düşüren ajanların kullanımından kaçınmak rasyonel yaklaşım olabilir de etkisi kanıtlanmamış yaklaşımlardır. Geniş spektrumlu sefalosporinler *Enterobacter* türlerinin kolonizasyon ve infeksiyonunda önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle bu sefalosporinlerin kullanımının sınırlandırılması direnci azaltabilir ya da elimine edebilir<sup>[37]</sup>.

Geniş spektrumlu sefalosporin kullanımı ile direnç gelişmesi arasında güçlü bir ilişki bulunduğu ve kinolon kullanımının direnç oranını azalttığı bildirilmektedir. İstatistiksel olarak önemli olmamasına karşın, geniş spektrumlu sefalosporin ve aminoglikozid veya imipenem kullanıldığında direnç azalmaya eğilim göstermektedir. Geniş spektrumlu sefalosporin alan hastaların %19'unda direnç gelişmektedir<sup>[44]</sup>.

**Plazmid kökenli AmpC tipi beta-laktamazlar:** Plazmid kökenli aktarılabılır AmpC tipi beta-laktamazlar, kromozomal AmpC beta-laktamaz genlerinin transferi ile gelişmiştir. Bu tür enzimler, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella* spp., *C. freundii*, *E. aerogenes* ve *P. mirabilis* suşlarında bulunabilmektedir. Bu beta-laktamazların substrat profili köken aldıkları kromozomal enzimlerle aynıdır. Ancak plazmid kökenli AmpC tipi enzimler indüklenebilir olmamaları ile ana enzimlerden ayrılır. Bu enzimler geniş spektrumlu olmalarının yanında aktarılabılır olmaları ile sorun yaratırlar. Özellikle AmpC tipi enzim aşırı üretimi dış membran porin kaybı veya bir diğer beta-laktamazın sentezi gibi ek bir mekanizma ile birleştiğinde enzimlerin etki spektrumları iyice genişlemektedir. Örneğin; plazmid kökenli ACT-1 beta-laktamazı üreten *K. pneumoniae* suşlarında 42 kDa'luk bir dış membran proteinin kaybı imipenem direncine yol açmaktadır. Sonuç olarak AmpC tipi enzimlerin enterik bakteriler arasında yayılıyor olması tedavi seçeneklerinin iyice daralıyor olması açısından sorun oluşturmaktadır. Bu tip bakterilerin seleksiyonu açısından en düşük riski sefepimin taşıdığı ileri sürülmektedir. *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında, 3. kuşak sefalosporinlerin yanısıra sefoksitine ve beta-laktamaz inhibitörlerine direnç bulunması, AmpC tipi bir enzim varlığını düşündürmelidir<sup>[45]</sup>.

### **Nonfermentatif Gram-Negatif Bakterilerde Karşılaşılan Çoğul Direnç Sorunu ve Çözüm Önerileri**

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde YBÜ'lerde yapılan çalışmalarda, *P. aeruginosa*'nın *E. coli*'den sonra en sık karşılaşılan etken olduğu belirtilmiştir (%19.7). Diğer önemli nonfermentatif bakteriler ise *Acinetobacter* spp. (%5.3), *Stenotropho-*

*monas maltophilia* (%3.7) ve *Burkholderia cepacia*'dır<sup>[46]</sup>.

***Pseudomonas aeruginosa*:** Nonfermentatif grup içinde en sık karşılaşılan hastane infeksiyonu etkenidir. Birçok antibiyotiğe içsel olarak dirençli, nispeten düşük virülanslı bir mikroorganizmadır. *P. aeruginosa*'da çok sayıda kazanılmış beta-laktamaz ve aminoglikozid modifiye eden enzim belirlenmiştir. Beta-laktamlara karşı direnç, beta-laktamaz oluşumu, eflüks pompa aktivasyonu, hücre duvar sentezinde rol alan transpeptidaz veya karboksipeptidaza ilacın bağlanamaması ve hücre duvar membran penetrasyonunda azalma şeklinde belirlenen 4 mekanizma ile meydana gelmektedir<sup>[47]</sup>.

*P. aeruginosa* bazı Enterobacteriaceae türlerinde olduğu gibi indüklenebilir AmpC beta-laktamaz enzimi içerir. Bu enzimi indükleyen beta-laktamlara (sefalotin, ampisilin) kalıtsal olarak dirençlidir. Kromozomal AmpC beta-laktamazların dereprese olmasıyla, birçok penisilin ve sefalosporinlere karşı direnç gelişir<sup>[48]</sup>. Ayrıca, *P. aeruginosa* birçok antibiyotiğin hücre içine alınımını önleyen direnç mekanizmasına da sahip olabilir. Bu özellik bakterinin porin yapısından kaynaklanmaktadır. Yine son yıllarda hücre içine alınan antibiyotiklerin hücre dışına atılımını (eflüks) sağlayan pompa sistemlerine de sahip oldukları tespit edilmiştir. Bu iki sistem kabaca porin-eflüks sistemini oluşturmaktadır. Her iki sistemde içsel mekanizmalar ile sağlanır. Kromozomal beta-laktamaz ve porin-eflüks sistemleri birlikte ya da ayrı ayrı aktive oldukları zaman, karbapenemler de dahil birçok antibiyotiğe direnç gelişebilir<sup>[47,49]</sup>.

Aslında *P. aeruginosa*'ya karşı bazı penisilinler ve sefalosporinler, karbapenemler, monobaktamlar, aminoglikozidler ve florokinolonlar etkilidir. Ancak bunların hepsi mutasyon sonucu dirençli hale gelebilirler. Topoizomeraz II ve IV'te meydana gelen mutasyonlar ile florokinolonlara karşı dirençli hale gelirler. MexA-MexB-OprM ve diğer eflüks sistemlerinin aşırı oluşumu ile florokinolonlar, penisilinler, sefalosporinler, meropenem ve aminoglikozidlere karşı direnç gelişebilir. Ayrıca, permeabilite mutasyonları da beta-laktamlar ve florokinolonlar için direnç oluşturabilir. OprF porin kaybı beta-laktam ve florokinolon MİK'leri üzerine hafif bir etkiye sahiptir<sup>[47,49]</sup>. Karbapenemlerin hücre içine geçişinde önemli olan kanallardaki porinlerin mutasyonla kaybedilmesi sonucu gelişen direnç önemlidir. OprD gibi porin kaybı imipeneme direnç gelişimi ve meropenem duyarlılığında ise azalma ile sonuçlanır. Bazen sorun daha da karmaşık hale gelebilir. OprD porin kaybı MexE-



MexF-OprN efluks sistemiyle birlikte düzenlenerek imipenem ve florokinolona direnç gelişmesi ile birlikte meropenem duyarlılığında azalma ile sonuçlan- sa da polimiksinlere duyarlılık genellikle korunmak- tadır<sup>[47,49]</sup>.

*P. aeruginosa* enfeksiyonlarında güçlüklerden bi- ri de tedavi sırasında da direnç ortaya çıkmasıdır. Ya- nı tedaviye başlanırken duyarlı olan bakteri tedavi sı- rasında dirençli hale gelebilir. Meropenem ve imipe- nemin her ikisi ile de tedavi sırasında dirençli *P. ae- ruginosa* suşları seçilebilir. Hangisinin kullanılma- sının direnç açısından daha riskli olduğu tartışmalı bir konudur. İmipenem tedavisi süresince *P. aeruginosa* suşlarında %17 oranında direnç geliştiği belirtilmiş- tir<sup>[50]</sup>. Carmeli ve arkadaşları, imipenem tedavisi sü- resince seftazidim, piperasilin veya siprofloksasine dirençli mutantların seçilmesinin daha sık olduğunu bildirmektedirler<sup>[51]</sup>. Bir başka çalışmada, imipenem kullanımının direnç gelişmesini etkileyen önemli fak- törlerden biri olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada imi- penem direnci %9 olarak tespit edilmiştir. İmipenem direnci olan suşların %15'i seftazidime, %40'ı sip- rofloksasine, %7.5'i piperasiline ve %2.5'i de tobra- misine dirençli bulunmuştur<sup>[52]</sup>. Ancak bu konu tar- tışmalıdır. İmipenem tedavisinin OprD<sup>-</sup> mutantları- nın seçilmesine yol açmasına karşın, direncin sınırlı ol- duğu ve birçok antibiyotiğe duyarlı kaldığı belirtilmek- tedir. Meropenem direnci MexA-MexB-OprM'nin oluşumunu gerektirerek florokinolon ve diğer beta- laktam antibiyotiklere de direnç gelişir. Ancak mero- peneme direnç gelişimi daha zordur. Çünkü OprD porin protein kaybı ve MexA-MexB-OprM oluşumu- nun her ikisini de içine alan mutasyonu gerektirir. Her iki mutasyonun birlikte olma olasılığı  $10^{-14}$ 'tür. İmi- penem dirençli mutantların gelişme riski ise  $10^{-7}$ 'dir. Kesin olmamakla birlikte gözlemler, tedavi sırasında meropeneme karşı direnç gelişme riskinin daha az olduğu şeklindedir<sup>[49]</sup>. Ancak *P. aeruginosa* direnci sadece MexA-MexB-OprM oluşumu ve OprD kay- bından ibaret değildir. Örneğin; MexEF-OprN oluşu- mu florokinolon ve kloramfenikol direnci kadar imi- penem direncine de yol açar<sup>[53]</sup>.

Son yıllarda florokinolonların yaygın kullanımı sonucu artan direnç sorunu ile karşılaşmıştır. Flo- rokinolonlara direnç DNA-giraz ve topoizomerez IV enzim alt birimlerini kodlayan kromozomal genlerde mutasyon sonucu gelişir. Ayrıca, efluks sistemi ile ilacın atılmasını sağlayan çoklu ilaç efluks sistemi de tanımlanmıştır<sup>[54]</sup>. Zhang ve arkadaşları, bütün flo- rokinolonlara dirençli *P. aeruginosa* suşlarında birden çok ilaca direnç sağlayan efluks sistemi tanımlamış- tır. Substrat olarak kullanılan 7 florokinolonun

(siprofloksasin, klinafloksasin, BAYy3118, travof- loksasin, gemifloksasin, sparfloksasin, moksifloksa- sin) hepsi için MİK değerinin 4-8 kat arttığını göster- mişlerdir. Bu 7 florokinolondan siprofloksasin ve kli- nafloksasinin en etkili antibiyotikler olduğu bulun- muştur<sup>[55]</sup>. Bu efluks sistemlerinin en önemli özelliği birden çok ilacı substrat olarak kullanmalarıdır. *P. ae- ruginosa* suşlarında florokinolonları substrat olarak kullanan en az 4 efluks sistemi belirlenmiştir<sup>[56]</sup>.

*P. aeruginosa*'da birçok beta-laktam ve aminog- likozidler modifiye eden enzimler belirlenmiştir. En sık kazanılmış beta-laktamazlar PSE-1 ve PSE-4'tür. Karbapenemler, oksiiimino-aminotiyazolil sefalospo- rinler (seftazidim, sefepim, sefpirom) veya mono- baktamların kullanımı ile ortaya çıkabilirler. Ancak *P. aeruginosa*'da daha geniş direnç oluşturan beta- laktamazlar tespit edilmiştir. IMP ve VIM metalobe- ta-laktamazları kadar PER-1 ve OXA tipi geniş spektrumlu beta-laktamazların da tartışılması gerek- mektedir<sup>[47]</sup>. PER-1 beta-laktamazı seftazidime yük- sek seviyede direnç sağlar ve klavulanatın ilavesiyle düzelebilirse de piperasilin üzerine in vitro etkinliği azdır. PER-1 beta-laktamazlara karbapenemler sta- bildir. PER-1 sıklıkla Türkiye'deki *P. aeruginosa* suş- larında belirlenmiştir<sup>[57]</sup>. OXA grubu enzimlerin iki tipi önemlidir. Birincisi, *P. aeruginosa* suşlarında ra- por edilen genişlemiş spektrumlu türevleri, ikincisi de karbapenemleri hidrolize eden türevleridir<sup>[17]</sup>. OXA tipi enzimler GSBL ailesinin diğer bir yeni ge- lişen üyesidir. Bu beta-laktamazlar moleküler klas D ve fonksiyonel grup 2d'ye ait olan TEM ve SHV en- zimlerinden farklıdır. OXA tipi beta-laktamazlar, am- pilsilin ve sefalotine direnç sağlayarak oksasilin ve kloksasiline karşı yüksek hidrolitik aktiviteye sahip- tir ve klavulanik asit tarafından zayıf olarak inhibe edilme özelliği gösterirler<sup>[58]</sup>. Çoğu GSBL *E. coli*, *K. pneumoniae* ve diğer Enterobacteriaceae'da bu- lunurken, OXA tipi GSBL esas olarak *P. aerugino- sa*'da bulunmuştur<sup>[3]</sup>.

OXA tipi GSBL *E. coli* için klonlandığı zaman oksiiimino-sefalosporinlere zayıf direnç sağlar, fakat *P. aeruginosa* transkonjugasyonunda yüksek seviye- de direnç sağlar. Seftazidime direnç sağlayan OXA tipi GSBL'lerin büyük çoğunun tersine, OXA-17 be- ta-laktamazı sefotaksim ve seftriaksona direnç sağla- sa da sadece seftazidime karşı sınırlı bir koruyuculuk sağlar<sup>[59]</sup>. Beta-laktamaz inhibitörleri ile uyumlu ola- rak orjinal OXA enzimleri klavulanik asit ile inhibis- yonun olmaması ile karakterizedir. Ancak OXA-18 beta-laktamazı bu bileşik ile inhibe edilebileceği ra- por edilmiştir<sup>[60]</sup>.

**Karbapenemazlar:** En azından meropenem ve/veya imipenemi hidrolizleyen beta-laktamazlar olarak tanımlanabilir. Kazanılmış dirence dahil olan karbapenemazlar, Ambler moleküler sınıflamasında A, B ve D grubundadırlar. Klas A klavulanik asit ile inhibe edilen karbapenemazlardır ve nadirdir. Kromozomal olarak (*Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*) veya plazmidler (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) ile kodlanmaktadır. Klas B karbapenemazlar klinik olarak en önemli karbapenemazlardır. IMP ve VIM serisi metaloenzimlerdir. Dünyada yaygın olarak bildirilmiş olmasına rağmen en sık olarak Güney-Doğu Asya ve Avrupa'dan bildirilmiştir. Genleri plazmid ya da integron üzerinde bulunan metaloenzimler aztreonam hariç bütün beta-laktamları hidrolize ederler. Klas D karbapenemazları artan sıklıkta *A. baumannii*'de tespit edilmiştir. İmipenem ve meropenem duyarlılığında kısmi bir azalma söz konusudur<sup>[61]</sup>.

Metalobeta-laktamazlar daha önce de belirtildiği gibi klinik olarak karşılaşılan en önemli karbapenemazlardır. Şimdiye kadar gördüğümüz enzimlerden farklı olarak aktif bölgelerinde bir  $Zn^{+2}$  iyonu bulunan enzimlerdir. Dolayısıyla bu enzimler klavulanat, tazobaktam ve sulbaktam gibi klasik beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezken, EDTA gibi metal şelatörü ile inaktive olurlar. Bu enzimlerin en önemli özelliği, monobaktamlar hariç tüm beta-laktamları ve bu arada karbapenemleri de hidrolize edebilmesidir. Önceleri bu grupta sadece kromozomal enzimlerin varlığı bilinirken, Japonya'da *S. marcescens* ve *P. aeruginosa* suşlarında plazmid kökenli bir beta-laktamazın saptanması (IMP-1) karbapenemlerin geleceği konusunda endişe doğurmuştur. Nitekim geçen süre içinde integron kökenli IMP (IMP-1-8) ve VIM (VIM 1-3) ailesi üyeler giderek artmaktadır<sup>[17,61]</sup>.

*P. aeruginosa* infeksiyonları yüksek mortalite ile seyretmektedir<sup>[62]</sup>. Diğer önemli bir nokta da eğer ilk 2 gün içinde uygun antipsödomonal tedavi başlarsa mortalite anlamlı olarak azalmaktadır<sup>[63]</sup>. Çoklu ilaç direncine sahip *P. aeruginosa* suşları ile oluşan infeksiyonlarda mortalitenin 3 kat, sekonder baktereminin ise 9 kat daha yüksek olduğu, hastanede kalış süresinin 2.1 kat arttığı ve tedavi maliyetlerinde de artış gözleendiği belirtilmiştir<sup>[51]</sup>. *P. aeruginosa*'ya bağlı infeksiyonların tedavisinde kültür sonuçları bekleniyorken, başlangıç infeksiyonun şiddeti, altta yatan risk faktörleri ve hastalıklar, epidemiyolojik bilgiler, duyarlılık durumu ve farmakokinetik-farmakodinamik parametrelere bağlı olarak empirik

tedavi seçilir. Ancak çoklu ilaç direncinin yaygın olduğu durumlarda seçenekler sınırlıdır. Son yıllarda yan etkilerine rağmen kolistin gibi antibiyotikler tekrar gündeme gelmiştir<sup>[64]</sup>. *P. aeruginosa*'ya bağlı pnömonili olgularda seftazidim, siprofloksasin, piperasilin-tazobaktam ve imipenem ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda seftazidim ve siprofloksasin imipenemden daha etkili bulunmuştur<sup>[65,66]</sup>.

ABD ve İngiltere'de uygun bir beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyonu ile *P. aeruginosa* infeksiyonlarının %70-98'inin tedavi edilebileceği belirtilmektedir. Aslında çoklu ilaç direnci olan suşların daha çok yanık ünitesi ve YBÜ gibi alanlara sınırlı kaldığı ifade edilmektedir. ABD'de 1990-1993 yılları arasında YBÜ'de yatan hastalardan izole edilen 6675 *P. aeruginosa* suşunda seftazidim direnç oranı %14.2 bulunmuştur. Seftazidim dirençli ve duyarlı olan suşlarda direnç oranları sırayla gentamisin için %54.5'e karşın %31.7, amikasin için %26.9'a karşın %7.8 olarak bulunmuştur. ABD'de elde edilen bu bilgiler *P. aeruginosa* için çoklu ilaç dirençli suşların arttığını göstermesi açısından önemlidir. Amikasin, seftazidim, siprofloksasin, gentamisin, imipenem ve piperasilin gibi antimikrobiyallerden üç ya da daha fazlasına %16, altı ya da daha fazlasına %1 oranında direnç bulunmuştur<sup>[47]</sup>.

*P. aeruginosa* ile oluşturulan ventilasyona bağlı pnömoni olgularında yapılan bir çalışmada, bir aminoglikozid ile imipenemin ya da siprofloksasinin kombine edilmesi aynı başarısızlık oranlarını sağlamıştır. Nötropeni ve fizik semptomların derinliğine bağlı olarak hatta nötropenik hastalarda bile ikinci bir ilacın ilave edilmesi sorgulanmalıdır. Bir başka çalışmada tek ya da kombine tedavi verilen bakteremik olgularda sonuçlar farklı bulunmamıştır<sup>[67]</sup>. İmipenem ile siprofloksasin gibi, seftazidim veya karbapeneme ilaveten amikasinin in vitro sinerjistik etkisi ümit verici bulunmuştur. 1980 yılı başlarında yapılan çalışmalarda gentamisin karbenisilin ve tikarsilin ile yapılan kombinasyonlarının nötropenik ve bakteremik hastalarda kullanılmasıyla yaşam süresinin daha iyi olduğu gösterilmiştir. Geleneksel olarak yaşamı tehdit eden *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinde bir aminoglikozid ile antipsödomonal beta-laktam ilaç kombine edilmektedir. *P. aeruginosa*'ya bağlı ventilasyonla ilgili pnömonili olgularda imipenem veya siprofloksasin tek başına ya da bir aminoglikozid ile kombine edildiklerinde, sonuçlar benzer bulunmuştur. Diğer yandan *P. aeruginosa* bakteremisi olan hastalarda in vitro duyarlı olan iki ya da daha çok antibiyotik kombine edildiği zaman tek

başlarına kullanıldıklarında elde edilen sonuçlardan daha iyi olmadığı gösterilmiştir. Ancak ciddi *Pseudomonas* enfeksiyonlarının tedavisinde tek ya da iki ve daha fazla antibiyotiğin birlikte verilmesinin etkilerinin çalışıldığı geniş, ileriye dönük randomize edilmiş çalışmalar yoktur. Bu nedenle, hala ciddi *Pseudomonas* enfeksiyonlarında bir aminoglikozid ile antipsödomonal beta-laktamın kombine edilmesi gerekliliğine inanılmaktadır<sup>[68]</sup>.

*P. aeruginosa*'nın çoklu ilaç direncine sahip olan suşları özellikle YBÜ gibi alanlarda sık görülmektedir. Önceki 2 haftalık süre içinde geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ilaç kullanımı ve 7 gün ve daha uzun süre mekanik ventilasyona bağlı kalma, çoklu ilaç direnci olan *P. aeruginosa* suşları ile enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Daha önce antibiyotik kullanılan geç başlangıçlı nozokomiyal pnömonili hastalarda karbapenem seçimi, daha önce antibiyotik alan erken başlangıçlı nozokomiyal pnömonili ve antibiyotik almayan geç başlangıçlı nozokomiyal pnömonili hastalarda bir aminoglikozide ilaveten antipsödomonal aktiviteli bir sefalosporin veya piperasilin-tazobaktam seçilmesi uygun olabilir<sup>[68]</sup>.

Özellikle YBÜ gibi alanlarda rasyonel antibiyotik kullanım rehberleri geliştirilebilir. Ayrıca el yıkama, antiseptiklerin uygun kullanımı ve eldiven giyilmesi ile çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyon oranı ve taşınımı azaltılacaktır<sup>[68]</sup>.

**Acinetobacter spp.:** Hastane enfeksiyonu etkeni nonfermentatif bakteriler içinde 2. sıklıkta görülmektedir. Bu etken de yüksek mortalite ile ilgilidir. Sık olarak solunum sekresyonlarından elde edilmektedir. Entübasyon, antibiyotiklere maruz kalma ve YBÜ'de yatma, bu etken ile enfeksiyon için önemli risk faktörleridir. Mikroorganizmanın antibiyotik direnci, oluşan enfeksiyonların tedavisinde büyük sorun oluşturmaktadır<sup>[46]</sup>. *Acinetobacter* suşları çoğul dirençli olmasına karşılık genelde karbapenemlere duyarlıdır. Ancak birçok ülkede karbapenemleri hidrolize eden klas D beta-laktamazları olarak isimlendirilen oksasilinaz oluşturan suşlar tanımlanmıştır. Ancak oksasilinazların karbapenemlere karşı düşük derecede etkinliği vardır ve porin protein kaybı ve efluks gibi diğer direnç mekanizmaları da varsa direnç artar. Etkili olarak karbapenemleri hidrolizleyen *Acinetobacter* beta-laktamazlarının diğer bir grubu IMP metalobeta-laktamazlarıdır<sup>[69]</sup>.

*Acinetobacter* suşları farklı beta-laktamazlar oluşturabilmektedir. Beta-laktam ile kombine edilen beta-laktamaz inhibitörleri *Acinetobacter* suşlarına karşı etkilidirler. Esas olarak klavulanat, tazobaktam

ve sulbaktam gibi beta-laktamaz inhibitörlerinin enzimlerin aktif alanlarına yüksek afinite ile ve geri dönüşümsüz olarak bağlanmalarına rağmen, bunların hepsi *A. baumannii*'ye karşı içsel aktiviteye sahiptir<sup>[70]</sup>.

Ülkemizde GSBL oluşturan *Acinetobacter* türleri ile gelişen enfeksiyonlar önemli bir sorundur. Hastane kökenli izolatların %40'ında PER-1 türü direnç tespit edilmiştir. Bu suşlarda sulbaktama da direncin azalması nedeniyle tedavisi neredeyse imkansız suşlar ile enfeksiyonlar meydana gelmektedir<sup>[57]</sup>. Heine mann ve arkadaşları, 140 *A. baumannii* izolatının farklı florokinolonlara karşı etkinliğini çalışmışlar ve yeni florokinolonların siprofloksasinden 4-16 kat daha etkin olduğunu, yeni florokinolonlar arasında etkinlik açısından büyük farklılıklar olmadığını göstermişlerdir. Etkinlik siprofloksasin > gatifloksasin = levofloksasin > trovafloksasin = gemifloksasin = moksifloksasin şeklinde bulunmuştur. Bu çalışmada sporadik suşlarla salgın yapan suşlar karşılaştırılmış ve salgın yapan suşların daha dirençli olduğu görülmüştür. Florokinolon duyarlılığı sporadik suşlar arasında %76-86 iken, salgın yapan suşlar arasında %32-55'tir. *A. baumannii*'nin florokinolon direnci Gyr A ve Par C genlerindeki mutasyon sonucu oluşan DNA giraz ve topoizomeras IV yapısındaki değişimler ve kromozomal genler tarafından kodlanan efluks pompa sisteminin etkisi ile meydana gelmektedir<sup>[71]</sup>. Villers ve arkadaşları ise florokinolon direnci için florokinolon kullanımının bağımsız bir risk faktörü oluşturduğunu ve en az 5 yıl süre ile çoklu ilaç dirençli *A. baumannii*'nin epidemik yayılıma neden olduğunu göstermişlerdir<sup>[72]</sup>.

SENTRY çalışmasında, *Acinetobacter* suşlarının Kanada ve ABD'de en sık tanımlandığı alan yara ve solunum yolu enfeksiyonları iken, Latin Amerika'da en sık solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilmişlerdir. Çalışılan antimikrobiallere duyarlılık oranları seftazidim için %67-25.9, piperasilin-tazobaktam için %68.5-25, siprofloksasin için %69.6-29.7, amikasin için %87.5-32.2 ve tetrasiklinler için %70.7-57.1 olarak bulunmuştur. En duyarlı antimikrobiyal karbapenemlerdir (%89-95.5). Kuzey Amerika'da beta-laktamlar arasında en etkili imipenem (%88-95) ve meropenem (%87.3-94.1), florokinolonlar arasında gatifloksasin (%75-76), aminoglikozidler arasında amikasin (%87.5-91.3) ve tetrasiklinler (%70.7)'dir. Latin Amerika'da ise sadece karbapenemler %80'den fazla etkili, tetrasiklinler ise ikinci sırada yer almaktadır (%57.1-58.8). Aynı çalışmada son yıllarda önemi artan karbapenem dirençli

*Acinetobacter* suşları da değerlendirilmiştir. Bu suşların en sık elde edildikleri alan solunum yolu ve kan dolaşımı infeksiyonlarıdır. ABD'de bu suşlara karşı en etkili ilaçlar amikasin ve tobramisin (%95.7-69.6)'dir. Latin Amerika'da ise en etkili ilaçlar tetrasiklin ve gatifloksasin ve bu suşların %40'tan daha azına etkilidir. Bu suşlar için en etkili sulbaktam-ampisilin, polimiksin ve kolistin bulunmuştur. Polimiksin ve kolistin  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonlarda suşların %90'dan fazlasına etkili bulunmuştur<sup>[73]</sup>. İspanya'da 9 farklı hastaneden izole edilen amikasin dirençli *A. baumannii* suşlarında yapılan çalışmada, 8 hastanede aynı klondan yayılım bulunmuş ve amikasin direncinden sorumlu olan aph (3')-VIa genini taşıyan bir transpozon ile yayılımın olduğu tespit edilmiştir<sup>[74]</sup>.

Fare pnömoni modelinde sefalosporinaz ve çoklu ilaç direnci olan suşlar ile deneysel çalışmalar yapılmıştır. Sefalosporinaz meydana getiren suşlarla yapılan çalışmada imipenem, sulbaktam, imipenem-rifampin ve tikarsilin-klavulanat-sulbaktam bakterisidal etkilidir. En iyi yaşam oranı ise tikarsilin-klavulanat-sulbaktam kombinasyonu ile elde edilmiştir. Çoklu ilaç direnci olan suş ile yapılan çalışmada ise rifampin içeren rejimler ve imipenem-sulbaktam kombinasyonları bakterisidal etkiye sahiptir. En iyi yaşam oranı rifampin ve sulbaktam içeren rejimler ile bulunmuştur. Bu sonuçlar beta-laktamlar, beta-laktamaz inhibitörleri ve rifampini içeren ilaç kombinasyonlarının *A. baumannii* ile oluşan nozokomiyal pnömoninin tedavisinde düşünülmesi gerektiğini göstermektedir<sup>[75]</sup>.

İn vitro koşullarda bir kinolonla amikasin ya da bir beta-laktam kombinasyonlarının sinerjistik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir<sup>[76]</sup>. Aminoglikozidler, sefalosporinler, kinolonlar, penisilinler, monobaktam ve imipeneme dirençli olan *Acinetobacter* ve *P. aeruginosa*'ya bağlı nozokomiyal infeksiyonlu hastalarda kolistin ile %58 oranında iyi sonuç elde edilmiştir. En kötü sonuç ise nozokomiyal pnömonili olgularda elde edilmiştir<sup>[64]</sup>. Çoklu ilaç direnci olan *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşları için kolistin ve polimiksin NCCLS önerileri doğrultusunda araştırılmış ve mükemmel olarak etkili bulunmuştur. Tersine *Burkholderia cepacia* için değişik sonuçlar elde edilmiştir<sup>[77]</sup>. Bu bakterilerin en önemli özelliği sulbaktama duyarlı olmasıdır. Yani sulbaktam-ampisilin, sulbaktam-sefoperazon gibi kombinasyonlar bu suşlar ile oluşan infeksiyonlarda oldukça etkilidir.

***Stenotrophomonas maltophilia*:** Birçok nozokomiyal infeksiyona neden olduğu belirtilmesi-

ne rağmen sıklıkla nozokomiyal pnömonili olgulardan tespit edilmiştir. SENTRY çalışmasında en sık izole edildiği alan solunum sistemidir. Kan dolaşımı infeksiyonundaki oranı %0.4-1.3 arasında değişmekte; yara ve üriner sistem infeksiyonlarından ise nadiren izole edildiği belirtilmektedir<sup>[73]</sup>. *S. maltophilia* ile gelişen infeksiyonlar için risk faktörleri malignansiler, santral venöz kateter ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını içerir. *S. maltophilia* son yıllarda geliştirilen antimikrobiyallerin tümüne dirençlidir. Bir antibiyotik kullanılarak florokinolonlar, kloramfenikol ve tetrasiklin gibi antibiyotiklere dirençli fakat aminoglikozidlere farklı duyarlılık gösteren suşlar izole edilmiştir. Bu birden çok ilaca dirençli mutantlarda direnç, multidrug efluks sistemine bağlanmıştır. Daha önce tanımlanan klinik izolatların test edilen bütün florokinolonlara (siprofloksasin, klinafloksasin, BAYy3118, trovafloksasin, gemifloksasin, sparfloksasin, moksifloksasin) dirençli olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak *P. aeruginosa*'nın tersine siprofloksasin en kötü etkiye, klinafloksasin ve BAYy3118'in ise en iyi etkiye sahip olduğu bulunmuştur<sup>[55]</sup>. *S. maltophilia* suşlarının birçok antibiyotiğe içsel bir dirence sahip olduğu belirtilmiştir. Bu mikroorganizmalar, kromozomal olarak kodlanan karbapenemler ve birçok beta-laktam antibiyotiğe direnç sağlayan metalobeta-laktamazlar üretmektedirler.

Bu mikroorganizmalara karşı en etkili antibiyotikğin TMP-SMX olduğu bildirilmektedir. Ancak bakteriyostatik etkiye sahip olmasından dolayı yüksek doz kullanılması önerilmektedir. Bu da ilacın yan etkisini arttırmaktadır. Son yıllarda bu ilaca karşı direncin giderek arttığı belirtilmiştir. Penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler çok az etkili olması nedeniyle empirik tedavide önerilmemektedir. Tikarsilin-klavulanatın iyi etki gösterdiği ve TMP-SMX'e intoleran olan hastalarda alternatif olabileceği ifade edilmiştir. Diğer beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar zayıf etkili ilaçlardır. Aminoglikozidler tek başına kullanıldığında etkinlikleri çok sınırlıdır. Ancak bu ilaçların diğer antimikrobiyaller ile in vitro olarak sinerjik etkiye sahip oldukları bulunmuştur. Ayrıca, minosiklin ve doksisisiklin, tetrasiklinin aksine iyi etkiye sahiptir<sup>[78]</sup>.

SENTRY antimikrobiyal sörveyans programı çerçevesinde 5 farklı coğrafi bölgeden (Kanada, ABD, Latin Amerika, Avrupa, Asya-Pasifik) 1997-1999 yılları arasında elde edilen 842 *S. maltophilia* suşunun antimikrobiyal duyarlılıkları çalışılmıştır. En etkili antimikrobiyal TMP-SMX ve tikarsilin-klavulanat

bulunmuştur. TMP-SMX'e direnç oranı Kanada ve Latin Amerika'da ortalama %2, Avrupa'da ise ortalama %10 olarak bulunmuştur. Potansiyel tedavi değeri olan diğer ilaçlar için direnç oranları yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada yeni kinolonların etkinliği yüksek bulunmuş ve tercih edilebilecek ilaçlar olarak belirtilmiştir<sup>[73]</sup>.

**Burkholderia cepacia:** Birçok antimikrobiyal ajana yüksek oranda dirençlidir. Birden çok ilaca dirençli *B. cepacia* suşlarının hepsi test edilen bütün florokinolonlara (siprofloksasin, klinafloksasin, BAYy3118, trovafloksasin, gemifloksasin, sparfloksasin, moksifloksasin) azalmış duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur. Klinafloksasin ve BAYy3118'in ise en iyi etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Dirençli multidrug efluks sistemi ile ilişkisi gösterilememiş fakat efluks sisteminin en muhtemel yol olabileceği belirtilmiştir<sup>[55]</sup>.

Sonuç olarak, hastane infeksiyonu etkeni çoğul dirençli gram-negatif basillerin oluşturduğu infeksiyonlarda çözüm olarak alternatif antimikrobiyallerin kullanılması, antibiyotik kullanımının kısıtlanması, hasta kohortlaması, el yıkama ve temas önlemleri gibi yöntemler önerilmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Murthy R. Implementation of strategies to control antimicrobial resistance. *Chest* 2001;119:405-11.
- McGowan JE Jr. Abrupt changes in antibiotic resistance. *J Hosp Infect* 1991;18 (Suppl A):202-10.
- Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the 21<sup>st</sup> century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51.
- Gür D, Gültekin M, Ögünç M, et al. Comparative in vitro activity of piperacillin tazobactam against gram-negative nosocomial pathogens. 2<sup>nd</sup> International Congress of Chemotherapy, 4-7 July 1999, Birmingham, UK, *Antimicrob Chemother* 1999:44-71.
- Kocazeybek BS. Antimicrobial resistance surveillance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units of four different hospital in Turkey. Evaluation of prevalence of extended-spectrum and inducible beta-lactamases using different E-test strips and direct induction methods. *Chemotherapy* 2001;47:396-408.
- Leblebicioğlu H, Günaydın M, Esen S, Tuncer I, Fındık D, Ural O, Saltoslu N, Yaman A, Taşova Y and Study Group. Surveillance of antimicrobial resistance in gram-negative isolates from intensive care units in Turkey. *J Chemother* 2002;14:140-6.
- Livermore DM.  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
- Barthelemy MJP, Labia R. Distinction entre les structures primaires des  $\beta$ -lactamases TEM1 et TEM2. *Ann Inst Pasteur Microbiol* 1985;136A:311-2 (Abstract).
- Sougakoff WSG, Courvalin P. The TEM-3  $\beta$ -lactamases, which hydrolyses broad-spectrum cephalosporins, is derived from the TEM-2 penicillinase by two amino acid substitutions. *FEMS Microbiol Lett* 1988;56:343-8.
- Perilli MA, Felici N, Franceschini AD, et al. Characterization of new TEM-derived  $\beta$ -lactamases, produced in a *Serratia marcescens*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2374-82.
- Bret L, Chanal C, Sirot D, Labia R, Sirot J. Characterization of an inhibitor resistant enzyme IRT-2 derived from TEM-2  $\beta$ -lactamase produced by *Proteus mirabilis* strains. *Antimicrob Chemother* 1996;38:183-91.
- Lemozy J, Sirot D, Chanal C, Hue Labia R, Daberant H, Sirot J. First characterization of inhibitor-resistant TEM (IRT)  $\beta$ -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;33:2580-2.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that growth aerobically. Approved standart M7-A5 and informational supplement M100-S10, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000, Wayne, Pa.
- Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgenson JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:455-8.
- Jacoby GA, Mederios AA. More extended spectrum  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1697-704.
- Patterson DL, Ko WC, Gottberg AV, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended spectrum  $\beta$ -lactamases: Implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206-12.
- Gülay Z. Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve çözüm önerileri: Beta-laktamlar ve karbapenemlere direnç. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2001;5:210-29.
- Jones RN, Pfaller MA. Bacterial resistance: A worldwide problem. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:379-88.
- Meyer KS, Urban C, Eagen JA, et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late generation cephalosporins. *Ann Inter Med* 1993;119:353-8.
- Bingen EH, Desjardins P, Arlet G, et al. Molecular epidemiology of plasmid spread among extended broad-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in a pediatrics hospital. *J Clin Microbiol* 1993;31:174-84.
- Goossens H, MYSTIC Study Group (Europe). *Diag Microbiol Infect Dis* 2001;41:183-9.
- Kocazeybek BS, Arabacı U. Use of E tests carbapenems for gram negative rods producing beta-lactamases. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:159-62.
- Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL). *Clin Microbiol Infect* 2000;6:460-3.
- Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001;33:1288-94.

25. Paterson DL, Mulazimoğlu L, Casellas JM, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30:473-8.
26. Rice LB, Carias LL, Bonomo RA, et al. Molecular genetics of resistance to both ceftazidime and  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitory combinations in *Klebsiella pneumoniae* and in vivo response to  $\beta$ -lactam therapy. *J Infect Dis* 1996;173:151-8.
27. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, et al. Ceftazidime resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 1996;23:118-24.
28. Piroth L, Aube H, Doise JM, Vincent-Martin M. Spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Are  $\beta$ -lactamase inhibitors of therapeutic value? *Clin Infect Dis* 1998;27:76-80.
29. Patterson DL, Ko WC, Mohapatra S, et al. *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Impact of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production in a global study of 216 patients (abstract). 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 28-October 1, 1997, Toronto, Canada.
30. Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: Experience at one hospital with squeezing the resistance ball on multiple sites. *Clin Infect Dis* 2002;34:499-503.
31. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998;280:1233-7.
32. Wallet F, Dao A, Marti V, Beaucaire G, Courcol R. Bactericidal activity of tree-beta-lactams alone or in combination with a beta-lactamase inhibitor and two aminoglycoside against *Klebsiella pneumoniae* harboring extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:570-6.
33. Paterson DL, Yu VL. Editorial response: Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: A call for improved detection and control. *Clin Infect Dis* 1999;29:1419-22.
34. Jacobs C, Frere JM, Normark S. Cytosolic intermediates for cell wall biosynthesis and degradation control inducible  $\beta$ -lactamase resistance in gram-negative bacteria. *Cell* 1997;88:823-32.
35. Meiderios AA. Beta-lactamases: Quality and resistance. *Clin Microbiol Infect* 1997;3 (Suppl 4):2-4.
36. Drusano GL. Infection in intensive care unit:  $\beta$ -lactamase mediated resistance among Enterobacteriaceae and optimal antimicrobial dosing. *Clin Infect Dis* 1998;27 (Suppl 1):111-6.
37. Sanders WE Jr, Sanders CC. *Enterobacter* spp. Pathogens poised to flourish at the turn of the century. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:220-41.
38. Snyderman DR. Clinical implications of multi-drug resistance in the intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1991;78 (Suppl 1):54-63.
39. Itokau GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, Weinstein RA. Antimicrobial resistance rate among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: Evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis* 1996;23:779-84.
40. Günseren F, Mamikoğlu L, Öztürk S, et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:373-8.
41. Sanders WE Jr, Sanders CC. Inducible beta-lactamase: Clinical and epidemiological implications for use of newer cephalosporins. *Rev Infect Dis* 1988;10:830-8.
42. 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.
43. Lucet JC, Decre D, Fichelle A, et al. Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae in a University Hospital. *Clin Infect Dis* 1999;29:1411-8.
44. Kaye KS, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos GM, Carmei Y. Risk factors for emergence of resistance to broad spectrum cephalosporins among *Enterobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2628-30.
45. Philippon A, Arlet G, Jacoby CA. Plasmid-determined AmpC type  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1-11.
46. Quinn JP. Clinical problems posed by multiresistant non-fermenting gram-negative pathogens. *Clin Infect Dis* 1998;27 (Suppl 1):117-27.
47. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002;34:634-40.
48. Sanders CC. Chromosomal cephalosporinases responsible for multiple to newer  $\beta$ -lactam antibiotics. *Ann Rev Microbiol* 1987;41:573-93.
49. Livermore DM. Of *Pseudomonas* porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:247-50.
50. Calandra G, Ricci F, Wang C, Brown K. Cross resistance and imipenem. *Lancet* 1986;2:340-1.
51. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;45:1379-82.
52. Troillet N, Samore MH, Carmeli Y. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk factors and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis* 1997;25:1094-8.
53. Maseda H, Yoneyama H, Nakae T. Assignment of the substrate-selective subunits of the MexEF-OprN multidrug efflux pump of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:658-64.
54. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolones resistance. *Emerg Infect Dis* 2001;7:337-41.
55. Zhang L, Li XZ, Poole K. Fluoroquinolones susceptibilities of efflux mediated multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Burkholderia cepacia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;48:549-52.
56. Köhler T, Michea-Hamzpour M, Plesiat P, Kahr AL, Pechere JC. Differential selection of multidrug efflux systems by quinolones in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Chemother* 1997;41:2540-3.

57. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, et al. Widespread detection of PER-1 type extended-spectrum betalactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: A nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2265-9.
58. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33.
59. Danel F, Hall LMC, Duke B, Gür D, Livermore DM. OXA-17, a further extended-spectrum variant of OXA-10  $\beta$ -lactamase, isolated from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1362-6.
60. Philippon LN, Naas T, Bouthors AT, Barakett V, Nordmann P. OXA-18, a class D clavulonic acid-inhibited extended-spectrum  $\beta$ -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2188-95.
61. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in gram-negative aerobes. *Clin Infect Dis* 2002;8:321-31.
62. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novra A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
63. Bisbe J, Gatell JM, Puig J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Univariate and multivariate analyses of factors influencing the prognosis in 133 episodes. *Rev Infect Dis* 1988;10:629-35.
64. Levin AS, Barone AA, Penco J, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1008-11.
65. Norrby SR, Finch RG, Glauser M. Monotherapy in serious hospital acquired infections: A clinical trial of ceftazidime versus imipenem/cilastatin. European Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;31:927-37.
66. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalised patients: Results of a multicenter, randomised, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumoniae Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:547-57.
67. Siegma-Igra Y, Ravone R, Primerman H, Gialdi M. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: An analysis of 123 episodes with particular emphasis and the effect of antibiotic therapy. *Int J Infect Dis* 1998;2:211-5.
68. Giamarellou H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas* infections. *Antimicrob Chemother* 2002;49:229-33.
69. Afzl-Shah M, Woodford N, Livermore DM. Characterization of OXA25, OXA26, OXA27 molecular class D- $\beta$ -lactamase associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45: 583-8.
70. Visalli MA, Jacobs MR, Moore TD, et al. Activities of  $\beta$ -lactams against *Acinetobacter* *genospecies* as determined by agar dilution and test MIC methods. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:767-70.
71. Heinemann B, Wisplinghoff H, Edmond M, Seifert H. Comparative activities of ciprofloxacin, clinafloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and trovafloxacin against epidemiologically defined *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2211-3.
72. Villers D, Espaze E, Costr-Burel M, et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: Microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med* 1998;129:245-7.
73. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: Geographic patterns, epidemiologic features, and trends in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-1999). *Clin Infect Dis* 2001;32 (Suppl 2):104-13.
74. Vila J, Ruiz J, Navia M, et al. Spread of amikacin resistance in *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Spain due to an epidemic strain. *J Clin Microbiol* 1999;37:758-61.
75. Wolf M, Joly-Guillou ML, Farinotti R, Carbon C. In vivo efficacies of combinations of  $\beta$ -lactams,  $\beta$ -lactamase inhibitors and rifampin against *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1406-11.
76. Gradeliski E, Valvera L, Bonner D, Fung-Tomc J. Synergistic activities of gatifloxacin in combination with other antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa* and related species. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3220-2.
77. Gales AC, Reis AO, Jones RN. Testing methods for polymyxin B and colistin: Review of available interpretive criteria and quality control guidelines. *J Clin Microbiol* 2001;39:183-90.
78. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:57-80.

### Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Mehmet BAKIR

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları

Anabilim Dalı

58140, SİVAS

e-mail: mbakir@cumhuriyet.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 18.10.2002

Kabul Tarihi: 25.10.2002