

# Hastane İnfeksiyonu Etkeni Gram Negatif Nonfermentatif Basiller ve Antibiyotiklere Direnç Sorunu

Dr. Deniz GÜR\*

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

Hastanelerdeki kaynaklarının artışı ve antibiyotiklere direnç göstermeleri nedeniyle son yıllarda hem yeni patojenler ortaya çıkmış, hem de eskiden beri bilinen patojenler yeni virülans ve direnç mekanizmaları kazanmıştır (1). Hastane infeksiyonlarında giderek önem kazanan nonfermentatif gram negatif basiller, su içeren ortamlardan köken almış olan, minimal üreme koşullarında üreyebilen ve virülans yönünden çeşitlilik gösteren bir organizma grubudur. Bu grupta *Pseudomonas* türleri, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, *Flavobacterium* ve *Alcaligenes* cinsleri yer almaktadır (1,2).

## EPİDEMİYOLOJİ

Nonfermentatif aerobik gram negatif basillerin hastane infeksiyonlarındaki sıklığı Amerika Birleşik Devletlerinde "National Nosocomial Infection Surveillance" (NNIS) sistemi ile araştırılmıştır. 1987 ile 1992 yılları arasında nonfermentatif organizmalar, bildirilen hastane infeksiyonlarının %13'ünden sorumlu tutulmuştur (Tablo 1).

Nonfermentatif gram negatif basillerin en sık izole edildiği bölgeler ise idrar yolları ve solunum yolları olmuştur (2). Nozokomiyal patojen-

ler içinde *P. aeruginosa* 5. sırada yer almış ve hastane infeksiyonlarının %10'undan sorumlu tutulmuştur(2,3). *P. aeruginosa*, idrar yollarında en sık izole edilen 2. patojen, pnömonide ise ilk sıradaki patojen olmuştur. Cerrahi yara infeksiyonlarının %8'inde, bakteremilerin %3'ünde, yanık yaraları infeksiyonlarının ise %21'inde etken olduğu bildirilmiştir. *P. aeruginosa* dışındaki nonfermentatif basiller hastane infeksiyonlarının sadece %1'inden sorumlu tutulmuştur. En sık izole edildikleri yer solunum sistemidir (2).

Yoğun bakım ünitelerinde saptanan organizmalar ise diğer bölümdekilerden farklıdır. Burada izole edilen bakteriler antibiyotiklere daha dirençlidir (3). 1990 yılında dört Avrupa ülkesi ve ABD'de yürütülen bir çalışma sonucuna göre en sık gözlenen etkenler *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* türleri, *Acinetobacter* türleri, *P. mirabilis*, *Enterobacter* türleri ve *Serratia* türleri olmuştur. Antibiyotiklere çoğul direnç gösteren gram negatif bakterilerin görülme sıklığı artmış, bazı bakteriler ön plana çıkmıştır. *Acinetobacter* de bunlardan biridir. Özellikle hastanede gelişen pnömonilerde sık olarak saptanmaktadır. Fransa'da 1991 yılında 39 yoğun bakım ünitesini kapsayan bir çalışmada *Acinetobacter* spp. gram negatif bakterilerin içinde 3. sırayı almıştır. Son yıllarda *S. maltophilia* da önem kazanan bir patojendir. Fransa'daki çalışmada yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin %1.9'unu oluşturmuştur. Özellikle kistik fibrozisli hastalarda büyük sorun yaratan, son yıllarda önem kazanan diğer bir organizma da *Burkholderia cepacia*'dır (3).

**Tablo 1. Nonfermentatif Gram Negatif Basillerin NNIS Hastanelerinden 1987-1992 Yılları Arasında İzolasyon Sıklığı.**

Yıl	Hastane enfeksiyonu sayısı	NFGNB* izolasyon oranı (%)	İzole edilen türlerin dağılımı (%)			
			<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. cepacia</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>S. maltophilia</i>
1987	32.151	13.4	11.4	0.1	1.2	0.4
1988	36.068	13.0	10.8	0.2	1.3	0.6
1989	39.350	13.2	10.4	0.2	1.7	0.8
1990	39.620	12.5	9.9	0.1	1.6	0.7
1991	37.874	12.4	9.4	0.2	1.9	0.8
1992	37.833	12.6	9.4	0.1	2.1	0.6

Kaynak (2) den derlenmiştir. \* NFGNB: Nonfermentatif gram negatif basiller

### NONFERMENTATİF GRAM NEGATİF BASİLLER ve ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

#### *P.aeruginosa*

*P. aeruginosa* farklı gruptaki bir çok antibiyotiğe direnç göstermektedir. Her antibiyotik grubuna karşı direnç mekanizması farklıdır.

*P. aeruginosa*'ların  $\beta$ -laktam antibiyotiklere direnci sıklıkla  $\beta$ -laktamaz enzimlerine bağlıdır. Bu bakteriler doğal hallerinde, indüklenebilen bir sefalosporinaz sentezlemektedir (4). Düşük düzeyde sentezlendiğinde aminopenisilinler, birinci kuşak sefalosporinler ve sefamisinlere direnç oluşturan bu enzim,  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerinden etkilenmemektedir (4,5). Geniş spektrumlu sefalosporinler ve üreidopenisilinler bu enzimler için zayıf indükleyici olduklarından bu antibiyotiklerle tedavi sırasında dereprese mutantlar çıkabilmekte ve antibiyotiğin kendisi de inaktive olmaktadır. Bu nedenle söz konusu antibiyotiklerin *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında kullanılması sakıncalı bulunmaktadır (4). *P. aeruginosa*'nın sefotaksim veya seftriakson gibi üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı gösterdiği düşük düzeyde direnç ya dış membran geçirgenliğindeki azalma ya da antibiyotiğin geri pompalanmasına bağlıdır (5). Üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı kazanılan dirençte en önemli mekanizma, sefalosporinazın aşırı sentezlenmesidir (4,5). Kromozomal enzimler dışında *P. aeruginosa*'da daha nadir olarak plazmid kontrolünde  $\beta$ -laktamazlar bulunmaktadır. Bunların içinde en sık saptananlar, PSE-1 ve PSE-4 enzimleridir. Ayrıca çeşitli OXA enzimleri, NPS-1, LCR-1, TEM ve SHV tipi enzimler de bulunmaktadır (4). Bu en-

zimlerin sefamandol ve sefoperazon dışındaki sefalosporinlere karşı etkisi yoktur, buna karşın son yıllarda *P. aeruginosa*'da çeşitli genişletilmiş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar saptanmıştır (4,5). Bu enzimlerden PER-1, TEM-42 ve SHV 2a üreidopenisilinler, seftazidim, sefpirom ve sefepime direnç oluşturmaktadır (5). Hepsisi klavulanik asit ve tazobaktam ile inhibe edilmektedir. PER-1 enzimi ilk kez bir Türk hastada kromozomal olarak saptanmış, daha sonra *P. aeruginosa* izolatlarında plazmid kontrolünde olduğu gösterilmiştir (6). Diğer bir genişletilmiş spektrumlu enzim de IMP-1'dir (5). Seftazidim, sefsulodin, sefepim ve sefpiromu hidroliz etmekte, aztreonama etki göstermemektedir. Buna karşın imipenem ve meropenemi de inaktive etmektedir (5,7). Üçüncü grupta ise OXA enzimleri yer almaktadır. Bunlardan OXA-11, OXA-14, OXA-15, OXA-16, OXA-17 Türkiye'deki izolatlarda belirlenmiştir ve OXA-17 sefotaksim, diğerleri seftazidim direncine yol açmaktadırlar (8-12).

Beta-laktam antibiyotiklere karşı *P. aeruginosa*'da  $\beta$ -laktamazlar dışında dış membran proteinleri (OMP)'ne bağlı direnç de gözlenmektedir. İmipeneme karşı dirençte OMP'ye bağlı direnç ve enzimatik direnç birlikte görülebilmektedir (3).

NNIS sonuçlarına göre, *P. aeruginosa*'nın seftazidime karşı direncinde 1987 ile 1991 yılları arasında bir artış gözlenmemiş, buna karşın 4000 den fazla izolatta imipenem direnci %11 olarak bulunmuştur. Direnç özellikle eğitim hastanelerine başvuran solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda gözlenmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde de 1988 ile 1992 yılları arasında *P. aeruginosa*

sa'larda imipeneme dirençte artış olduğu (%0-%40) bildirilmiştir. Avrupa'da yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmada imipenem direnci % 21 olarak bulunmuş, buna karşın, İngiltere'de yapılan ve 61 laboratuvardan 1.7 milyon suşu kapsayan bir çalışmada 1986 ile 1993 yılları arasında *P. aeruginosa* suşlarının seftazidim, imipenem ve piperasiline direncinde hiç bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (3).

Aminoglikozit antibiyotiklere direncin en sık gözlenen mekanizması, bakterinin sentezlediği enzimler ile aminoglikozit molekülündeki amino veya hidroksi gruplarının asetile, adenile veya fosforile edilerek değiştirilmesidir (13). *P. aeruginosa*'da aminoglikozitlere direnç, aminoglikozitleri modifiye eden enzimler ve hücre geçirgenliğinin azalmasına bağlıdır (14). Türkiye'den bir merkezin de içinde bulunduğu bir çalışmada, Türkiye-Yunanistan grubunda suşların %77'sinde aminoglikozidlere direnç oluşturan 5 ayrı mekanizma saptanmıştır. Çoğul mekanizmaların yüksekliğinin, artan seleksiyon baskısına bağlı olduğu düşünülmektedir (13). Türkiye'de 1996 yılında, 15 merkezin katıldığı, aminoglikozit antibiyotiklere direncin araştırıldığı çok merkezli çalışmada ise *P. aeruginosa*'da gentamisine direnç oluşturan ANT(2'')-I enzimi izolatların %21.1'inde, AAC(6')-II (gentamisin-tobramisin-netilmisin direnci) %13.6'sında ve permeabiliteye bağlı direnç %10.2'sinde tek mekanizma olarak saptanmıştır (15). Buna karşın izolatların %40.4'ünde permeabilite 5 farklı enzim ile birlikte yer almıştır. *P. aeruginosa*'da permeabiliteye bağlı direncin tüm aminoglikozitlere direnç oluşturduğu düşünülürse, enzimatik değişim ile birlikte bulunma sıklığının bu kadar yüksek olması, ülkemizde *P. aeruginosa*'larda aminoglikozit antibiyotiklere karşı direncin yüksekliğini açıklamaktadır.

Piyasaya ilk girdiğinde tüm *P. aeruginosa*'ların duyarlı olduğu kinolon grubu antibiyotiklere de günümüzde direncin artmakta olduğu görülmektedir (3). Kinolonlara direnç en fazla dış membran proteinlerindeki değişikliklere, daha nadir olarak da DNA girazdaki değişikliklere bağlı olabilmektedir (2).

NNIS çalışmasına göre ABD'de solunum yollarından izole edilen *P. aeruginosa*'ların siprofloksasine direnci 1991-1992 yılları arasında %5.3'e ulaşmıştır (3). ABD'de daha yakın tarihte yapılan bir çalışmada ise bu oran %18 bulunmuştur(16). Avrupa'da 12 ülkeden izole edilen *P. aerugino-*

sa'ların siprofloksasine direnci %13 olarak verilmiştir (3).

### **Acinetobacter**

*Acinetobacter* cinsi içinde yer alan gram negatif, nonfermentatif bakteriler bugüne değin çok farklı isimler almıştır; bunlardan en iyi bilinenler, *Bacterium anitratum*, *Herellea vaginicola* ve *Mima polymorpha*'dır (17). Bugün ise *Acinetobacter* cinsinde zorunlu aerob, hareketsiz, katalaz pozitif ve oksidaz negatif, gram negatif, kokobasiller yer almaktadır. Bu cins içinde DNA-DNA homolojilerine göre 19 genomik grup bulunmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyonlarından izole edilen genomik tür ise *A. baumannii*'dir. *A. baumannii* dışında kalan *A. johnsonii* ve *A. lwoffii* gibi türlerin hastane enfeksiyonlarına yol açabildiği bildirilmişse de bu türlerin etken olduğunun belirlenmesi hastadaki klinik belirtilere ve aynı suşun tekrarlanan kültürlerde üretilmesine dayanılarak yapılmalıdır (17).

*Acinetobacter* derinin özellikle nemli bölgelerinde normal flora olarak bulunmaktadır. Normal bireylerin %25'inin derilerinde *Acinetobacter* bulunduğu bildirilmektedir, ayrıca sağlıklı kişilerin ağız boşluğu ve solunum yollarında da bulunmaktadır ancak hastane dışında deriden başka bölgelerde taşınma oranı düşüktür. Buna karşın hastanede yatan hastalarda taşınma oranı özellikle epidemiler sırasında çok yüksektir (17).

Toplumdan kazanılan enfeksiyonlarda nadiren etken olmakla birlikte *Acinetobacter* türleri hastanede yatan hastaların kolonizasyonu ve enfeksiyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Bu grup bakteriler bakteremi, üriner sistem enfeksiyonları ve menenjit etkeni olarak bildirilmişlerdir ancak yol açtıkları en önemli enfeksiyon, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda gelişen ventilatör ile ilişkili nozokomiyal pnömonidir. Bu bakteriler ile ilgili en endişe verici durum, birçok farklı grup antibiyotiğe aynı bakterinin dirençli oluşu ve tedavide güçlükler yaşanmasıdır (3,17).

*Acinetobacter*, çeşitli antibiyotiklere duyarlılığında çok farklılıklar göstermektedir ve antibiyotiklere direnç gün geçtikçe artmaktadır. İmipenem, seftazidim, amikasin ve rutinde test edilen antibiyotiklere dirençli suşlar ile çıkan epidemiler bildirilmektedir. Bu durumlarda uygun tedavi belirgin değildir. Çeşitli antibiyotik kombinasyonları in vitro olarak sinerjik görünmektedir ve

minosiklin veya sulbaktam bazı olgularda yarar sağlayabilir (2).

Diğer gram negatif organizmalarda olduğu gibi *Acinetobacter* türlerinde de  $\beta$ -laktam antibiyotiklere direnç  $\beta$ -laktamaz enzimlerine bağlıdır (17). *A. baumannii*'nin  $\beta$ -laktam antibiyotiklere *A. lwoffii*'den daha dirençli olduğu saptanmıştır (4). Bu grupta en iyi bilinen enzimler ACE-1, ACE-2, ACE-3 ve ACE-4 olarak isimlendirilmiş olan sefalosporinazlardır. Bu enzimlerin özellikle sefaloridine karşı etkili oldukları, aztreonam, seftazidim veya sefotaksime karşı etkili olmadıkları belirlenmiştir (17). Kromozom kontrolünde olan bu enzimlerin  $\beta$ -laktam direncinde önemli olduğu, ancak direncin sıklıkla permeabilitede azalma ve PBP'lerdeki değişikliklerle birlikte ortaya çıktığı düşünülmektedir (3,4,17). TEM-1, TEM-2, CARB-5 ve PER-1 enzimlerinin *Acinetobacter*'de bulunmasına karşın plazmid kontrolündeki  $\beta$ -laktamazların bu bakterilerde çok yaygın olmadığı gözlenmektedir (17). *Acinetobacter*'lerde yakın zamanda plazmid kontrolünde olan yeni bir  $\beta$ -laktamaz saptanmıştır. ARI-1 (*Acinetobacter* Resistant to Imipenem) olarak tanımlanan bu enzim imipenemi ve azlosilini hidroliz etmekte ancak sefalosporinlere etki göstermemektedir (3,17,18). Daha sonra ARI-2 olarak isimlendirilen ikinci karbapenemaz da Arjantin'de bildirilmiştir (19).

Aminoglikozit antibiyotiklere karşı direnç "Aminoglikozitleri Değiştiren Enzimler" yoluyla oluşmaktadır. *Pseudomonas*'larda olduğu gibi, üç grup enzimin de bu bakterilerde bulunabileceği gösterilmiştir. Buna karşın enzimlerin varlığı coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermektedir ve çok karmaşıktır (14,17). Bazı türlerde ise birden fazla direnç geni bulunabilmektedir (17). Yapılan çok merkezli bir çalışmada 1189 izolatta aminoglikozitlere karşı 67 direnç mekanizması saptanmıştır (14). Aminoglikozit direnç genleri plazmid ve transpozonlarda bulunabilmektedir (17).

Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte *Acinetobacter*'ler florokinolon grubu antibiyotiklere kısa sürede direnç kazanabilmektedir (17). Kinolon grubu antibiyotiklere direnç sıklıkla ilacın birincil hedefi olan DNA girazın (topoizomerez II) alt birimlerindeki veya ikincil hedefleri olan topoizomerez IV'deki değişikliklere bağlıdır (17,20). *Acinetobacter*'lerde siprofloksasine direnç 13 *A. baumannii* izolatında incelenmiş ve direncin diğer bakterilerde olduğu gibi gyr A'daki mutasyonlara bağlı olduğu gözlenmiştir. *Acinetobacter*,

antimikrobik maddelere diğer bakterilere göre daha az geçirendir ve bu nedenle 4-kinolonlara direnç bu yolla da olabilmektedir. Geçirgenlikte azalmaya bağlı olan direnç  $\beta$ -laktamlara da çapraz direnç oluşturmaktadır (17).

*Acinetobacter*'lerde yüksek düzeyde (MIC > 1000mg/L) trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) direnci bildirilmiş, dirence yol açan genlerin çoğunlukla büyük konjugatif plazmidlerde transpozon yapılarındaki diğer direnç genleri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Kloramfenikole direnç oluşturan kloramfenikol asetiltransferaz I (CAT I) geninin de hem kromozom hem de plazmid ile ilişkili olduğu saptanmıştır (17).

*Acinetobacter*'in klinik örneklerden izole edilen türleri ile çevreden izole edilen türleri arasında farklılık olduğu gözlenmektedir. Bu nedenle, *Acinetobacter*'lerin tür düzeyinde tiplendirilmeleri epidemiyolojik olarak önem taşımaktadır (17). *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olan antibiyotikler çok sınırlıdır. Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre karar verilmesi en uygun yoldur.

### ***Stenotrophomonas maltophilia***

Bakteri taksonomisindeki yeri uzun yıllar belirsiz kalmış olan bu bakteri ilk izole edildiğinde *Pseudomonas maltophilia*, daha sonra da *Xanthomonas maltophilia* olarak isimlendirilmiş, *Stenotrophomonas* olarak isimlendirilmesi ise 1993 yılında olmuştur. Bu bakteri son on yıldır hastane enfeksiyonlarında önem kazanmış, buna karşın virülansı veya geçiş yolları tamamen belirlenmemiştir. Etken olduğu hastane enfeksiyonlarının başında bakteremi, endokardit, solunum yolu enfeksiyonları gelmektedir (21).

*S. maltophilia*, hastane dışında ırmak, göl, kuyu gibi su kaynaklarından, toprak ve çeşitli bitkilerden izole edilmiştir. Hastanelerde ise santral venöz/arterial monitörler, kontakt lens sıvıları, diyaliz makinaları, dezenfektan çözeltileri, dezenfektan çözeltileri hazırlamakta kullanılan deiyonize su, nebülizerler, traş fırçaları, ventilatör sistemleri, duş başlıkları, ve sağlık personelinin ellerinden izole edilmiştir. Bakterinin nemli ortamlardan izole edilmesine karşın kuru ortamlarda canlılığını uzun süre koruyamadığı belirtilmektedir (21).

*S. maltophilia*'ya bağlı enfeksiyonların tedavisi bu organizmanın birçok antibiyotiğe dirençli olması nedeniyle güçtür (21). Disk diffüzyon yön-



temi ile yapılan antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının bu organizma için her zaman tekrarlanabilir sonuçlar vermemesi de in vitro testlerde alınan sonuçlar ile klinik korelasyonun zayıf olmasına yol açmaktadır (4,21).

*S. maltophilia*, geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların bir çoğuna karşı dirençlidir (2,3,21).  $\beta$ -laktam antibiyotiklere dirençte en önemli rolü  $\beta$ -laktamazlar oynamaktadır. Bu bakterinin sentezlediği iki  $\beta$ -laktamaz, L1 ve L2 olarak isimlendirilmiştir (3,4,21). Bu enzimlerin ikisi de kromozom kontrolünde ve indüklenebilen enzimlerdir. L1 enzimi, aktif bölgesinde Zn bulunan bir metalloenzimdir. Esas olarak penisilinaz aktivitesi göstermekte, aztreonamı etkilememektedir (21,22).  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerine dirençlidir (21). L2 enzimi ise aktif bölgesinde serin içermektedir. Esas olarak bir sefalosporinazdır, L1 enziminden farklı olarak,  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır (21,22). Her iki enzim de karbapenem antibiyotiklere direnç oluşturmaktadır (4,21,22). Her iki enzimi içermeyen laboratuvar mutantlarının bazı  $\beta$ -laktam antibiyotiklere dirençli olması, bu bakterilerde  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı dirençte  $\beta$ -laktamazların tek neden olmadığını göstermektedir (4). Permeabiledaki azalmanın da  $\beta$ -laktam antibiyotiklere dirençte rolü olduğu düşünülmekte, ancak porin kanallarındaki değişikliğin kalitatif ya da kantitatif mi olduğu bilinmemektedir (21).

Aminoglikozit antibiyotikleri değiştiren enzimlere bağlı direncin *S. maltophilia*'da nadir olduğu düşünülmektedir. Bu enzimlerin birer suşta gösterilmiş olmalarına karşın *S. maltophilia*'nın aminoglikozitlere direncinde en önemli mekanizma büyük olasılıkla bu antibiyotiklerin hücre içine alınmalarındaki azalmadır (21).

*S. maltophilia*, hemen her zaman kinolonlara dirençlidir (2). *S. maltophilia*'da kinolon grubu antibiyotiklere direnç çok ayrıntılı çalışılmamıştır. İn vitro olarak elde edilen mutantlarda direnç permeabiliteye bağlıdır. Kinolona dirençli mutantlarda kloramfenikol ve doksisisikline de çapraz direnç olduğu bildirilmiştir (21).

Bu bakterilere bağlı enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler kısıtlıdır (21). İn vitro çalışmaların sayısı çok olmasına karşın kontrollü klinik araştırma yoktur. Buna karşın bazı genellemeler yapılabilmektedir. Örneğin, TMP-SMX bu bakteriye karşı etkili görülmektedir (2,4,21). Seftazidim bazı suşlarda etkili olabilir

mekte ancak empirik tedavide önerilmemektedir. Tikarsilin-klavulanik asit kombinasyonunun birçok suşta etkili olduğunun bildirilmesine karşın diğer  $\beta$ -laktam- $\beta$ -laktamaz inhibitörü kombinasyonlarının etkili olmadığı gösterilmiştir. Klinafloksasin, sparfloksasin ve trovafloksasin gibi yeni kinolonların eski kinolonlara göre çok daha etkili olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiştir ancak diğer grup antibiyotiklerde olduğu gibi bu antibiyotikler ile de yeterli klinik çalışma henüz yoktur (21).

*S. maltophilia*'nın hastane kaynakları ve geçiş yolları ile ilgili epidemiyolojik bilgilerin artması, bu bakterilere karşı etkin enfeksiyon kontrolünün yapılabilmesi için gereklidir.

### ***Burkholderia cepacia***

Daha önce *Pseudomonas cepacia* olarak isimlendirilmiş olan *B. cepacia*, kontamine dezenfektanlar, alet ve ilaçlarla ilişkili hastane enfeksiyonlarının önemli etkenlerinden biridir. Bu enfeksiyonlar çoğunlukla bakteremi, üriner sistem enfeksiyonu, septik artrit, peritonit ve solunum yolu enfeksiyonudur. Virülansının az olması nedeniyle bu bakteriye bağlı enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi düşüktür. Buna karşın kistik fibrozisli hastalarda ve kronik granülomatöz hastalığı olanlarda önemli bir etkidir (23).

*B. cepacia* da gram negatif bakterilere etkili olan birçok antibiyotiğe dirençlidir (2). Bu bakteride indüklenebilen kromozomal sefuroksimaz bulunmaktadır. Bazı suşların karbapenemaz sentezlediği bildirilmiştir (3,4). *B. cepacia* polimiksin, aminoglikozitler, bazı florokinolonlara da dirençlidir. Ancak, TMP-SMX ve bazı üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlıdır. Buna karşın etkili bir tedavi çok sınırlıdır çünkü bu bakterinin duyarlı olduğu antibiyotikler ile yapılan tedavi, organizmayı ortadan kaldıramamaktadır (2).

### ***Alcaligenes***

*Alcaligenes* cinsi içinde oksidaz pozitif, indol negatif ve hareketli olan nonfermentatif bakteriler yer almaktadır. Bunlar, çevreden izole edilmekte, bazı türleri enfeksiyon etkeni olarak bildirilmektedir (1,23). *Alcaligenes xylosoxydans* subsp. *xylosoxydans* (eski adıyla *Alcaligenes denitrificans* subsp. *xylosoxydans*), antibiyotiklere çoğul dirençli nozokomiyal üriner sistem patojenleri arasında sayılmaktadır (1). Tüm sefalosporinlere ve aztreonama dirençlidir. Önceleri tikarsilin ve piperasiline duyarlıyken tedavi sırasında çok kısa süre-

de plazmid kontrolünde  $\beta$ -laktamaz aktivitesi kazanabildiği bildirilmiştir (1,23). Bu bakteride imipeneme direnç oluşturan IMP-1  $\beta$ -laktamaz geni saptanmıştır (7).

### **Flavobacterium**

Bu bakteriler toprak, bitkiler, besin maddeleri ve su kaynaklarında bulunabilmektedir. Bu grup içinde *F. meningosepticum* (*Chryseobacterium meningosepticum*) neonatal menenjitlerden ve hastane epidemilerinden izole edilmiştir (23,24). Çoğunlukla aminoglikozitler,  $\beta$ -laktam grubu, tetrasiklinler ve kloramfenikole dirençlidirler (23,25). Bu bakterilerin geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz sentezleyerek geniş spektrumlu sefalosporinler de dahil, penisilin ve sefalosporinlere direnç gösterdiği saptanmıştır. Bu suşlar imipeneme duyarlıdır (4). *F. meningosepticum*, rifampin, klindamisin, eritromisin, siprofloksasin ve trimetoprim/sulfametoksazole duyarlı bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, vankomisin ve rifampin kombinasyonunun bu bakteriye karşı sinerjik etki gösterdiği belirlenmiş ve tedavide başarı sağlanmıştır (26). Buna karşın vankomisine dirençli suşlar da bildirilmiştir (24).

Bu bakteriler dışında *Chryseomonas luteola*, *Flavimonas oryzihabitans*, *Ochrobactrum anthropi*, *Methylobacterium* spp, *Roseomonas* spp, gibi nonfermentatif bakteriler, hastane enfeksiyonlarında kateter enfeksiyonları, septisemi, peritonit etkeni olarak bildirilmiştir (23).

Ülkemizde hastane enfeksiyonu etkeni olan gram negatif nonfermentatif bakteriler ile ilgili çok merkezli çalışma sayısı azdır. Türkiye'de yoğun bakım ünitelerinden izole edilen etkenler ile ilgili yapılan çok merkezli bir çalışmada, *P. aeruginosa*, en sık izole edilen etken (%30) olmuş, *Acinetobacter* ve diğer nonfermentatif gram negatif bakteriler %9 ile 5. sırayı almıştır. *S. maltophilia* ise %1 oranında izole edilmiştir (27). İzole edilen 290 *Pseudomonas*'da seftazidime %30, imipeneme % 29, amikasine %26, gentamisine %73, siprofloksasin ve piperasiline ise % 50 direnç saptanmıştır. *Acinetobacter* ve nonfermentatif basillerde seftazidime direnç % 78, imipeneme % 8, amikasine % 44, gentamisine %61, siprofloksasine ise %55 direnç saptanmıştır. *S. maltophilia* suşlarında seftazidim ve amikasin direnci % 15, imipenem direnci %92, gentamisine direnç % 61, siprofloksasin'e direnç ise % 46 bulunmuştur.

Ülkemizde nonfermentatif bakterilerin antibiyotiklere direncinin diğer ülkelerden yüksek olduğu gözlenmektedir. Hastane enfeksiyonlarından izole edilen bakterilerin tür düzeyinde tanımlanmaları önem taşımaktadır. Empirik tedaviye yön verebilmek ve hastane enfeksiyonlarına karşı gerekli önlemlerin alınabilmesi için her merkezin kendi verilerini elde etmesi gerektiği gibi, ülke çapında yapılacak çok merkezli çalışmalara da gereksinme vardır.

### **KAYNAKLAR**

1. Bergogne-Berezin E, Decre D, Joly-Guillou ML. Opportunistic nosocomial multiply resistant bacterial infections-their treatment and prevention. J Antimicrob Chemother 1993;32 (suppl.A):39-47.
2. Arnow PM, Flaherty JP. Nonfermentative gram negative bacilli In: Mayhall CG (ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. Baltimore: Williams and Wilkins 1996:366-87.
3. Spencer RC, Bauernfeind A, Garcia-Rodriguez J, Jarlier V, Pfaller M, Turnidge J, Voss A. Surveillance of the current resistance of nosocomial pathogens to antibacterials. Clinical Microbiology and Infection 1997;3(Suppl. 1):21-35.
4. Livermore DM.  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microb Rev 1995; 8:557-84.
5. Nordmann P, Guibert M. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 1998;42:128-31.
6. Danel F, Hall LMC, Gür D, Akalın HE, Livermore DM. Transferable production of PER-1  $\beta$ -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 1995;35:281-94.
7. Medeiros AA.  $\beta$ -lactamases: quality and resistance. Clin Microbiol Infect 1997;3(Suppl.4):2-9.
8. Hall LMC, Livermore DM, Gür D, Akova M, Akalın HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2)  $\beta$ -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:1637-44.
9. Danel F, Hall LMC, Gür D, Livermore DM. OXA-14, Another extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2)  $\beta$ -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1881-4.
10. Danel F, Hall LMC, Gür D, Livermore DM. OXA-16: A new OXA-10 related  $\beta$ -lactamase giving ceftazidime resistance in *P. aeruginosa* from Turkey. Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Poster no. C27,15-18 September 1996, New Orleans, Louisiana, USA.
11. Danel F, Hall LMC, Gür D, Livermore DM. Multiple secondary  $\beta$ -lactamases, including a new OXA-10 mutant in two Turkish *P. aeruginosa* isolates. First European Congress of Chemotherapy, Poster no.T 119, 14-17 May 1996, Glasgow, Scotland.

12. Danel F, Hall L MC, Gür D, Livermore DM. OXA-15, an extended-spectrum variant of OXA-2  $\beta$ -lactamase, isolated from a *Pseudomonas aeruginosa* strain. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:785-90.
13. Aminoglycoside resistance study groups. Resistance to aminoglycosides in *Pseudomonas*. *Evolution and ecology* 1994;2:347-53.
14. Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS, Glupczynski Y, Mackey P, Shlaes D, Shimizu K, Shaw KJ, and the Aminoglycoside Resistance Study Groups. The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms -Changes with time and geographic area: A reflection of aminoglycoside usage patterns? *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 1):46-62.
15. Gür D, Ünal S, Miller GH, Hare RS, Naples L, Sabatelli FJ, Shaw KJ. Prevalence of aminoglycoside resistance mechanisms in Turkish hospitals in 1996. 37th ICAAC, Poster no. C-32, September 28-October 1, 1997, Toronto, Ontario, Canada.
16. Wolff M, Brun-Buisson C, Lode H, Mathai D, Lewi D, Pittet D. The changing epidemiology of severe infections in the ICU. *Clin Microbiol Infect Dis* 3(Suppl. 1):36-47.
17. Bergogne-Berezin E., Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical, and Epidemiological Features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.
18. Paton RH, Miles RS, Hood J, Amyes SGB. ARI-1:  $\beta$ -lactamase mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Inter J Antimicrob Agents* 1993;2:81-8.
19. Brown S, Bantar C, Young HK, Amyes SGB. An outbreak of imipenem resistance in *Acinetobacter* strains from Buenos Aires, Argentina, Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Poster no C122, 1996, New Orleans, Louisiana.
20. Seward RC, Towner KJ. Molecular epidemiology of quinolone resistance in *Acinetobacter* spp. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:248-54.
21. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Infect Dis* 1998;11:57-80.
22. Livermore DM.  $\beta$ -lactamases: quantity and resistance. *Clin Microbiol Infect* 1997;3(Suppl.4):10-19.
23. Von Graevenitz A. *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella* and other nonfermentative Gram-negative bacteria. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). *Manual of Clinical Microbiology*, 6th edition, 1995, American Society for Microbiology, Washington D.C.: 520-32.
24. Bloch KC, Nadarajah R, Jacobs R. *Chryseobacterium meningosepticum*: an emerging pathogen among immunocompromised adults. Report of 6 cases and literature review. *Medicine* 1997;76:30-41.
25. Hsueh PR, Teng LJ, Yang PC, Ho SW, Luh KT. Susceptibilities of *Chryseobacterium indologenes* ve *Chryseobacterium meningosepticum* to cefepime and ceftipime. *J Clin Microbiol* 1997;35:3323-4.
26. Di Pentima MC, Mason EO, Kaplan SL. In vitro antibiotic synergy against *Flavobacterium meningosepticum*: implications for therapeutic options. *Clin Infect Dis* 1998;26(5):1169-76.
27. Gür D, Ünal S. ve çalışma grubu. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora* 1996;3:153-9.

#### YAZIŞMA ADRESİ:

Doç. Dr. Deniz GÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi

Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı

ANKARA