

Çoğul Dirençli Nonfermentatif Gram-Negatif Basiller

Dr. Haluk VAHABOĞLU*

* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli.

Hastane infeksiyonları, sebep oldukları morbidite-mortalite ve büyük maliyet gözönüne alındığında, sadece 1900'li yılların değil, muhtemelen 2000'li yılların da önemli problemi olarak devam edecek gibi gözükmektedir. Hastane infeksiyonları hastanelerin belirli ünitelerinde daha sık görülmektedir ve hemen çoğu kez de en sık görüldüğü ünite yoğun bakım servisleridir (1). Hastane infeksiyon etkenleri de daha çok, sık görüldüğü ünitelerde çalışan personele ve cihazlara kolonize olabilen bakterilerdir. Basitçe dört grup mikroorganizma, gram-pozitif koklar (*Staphylococcus* spp. ve *Enterococcus* spp), gram-negatif Enterobacteriaceae üyeleri (*E. coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* spp.), maya türü funguslar ve gram-negatif nonfermenter basiller hastane infeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkar. İşte bu dört ana gruptan birisi olan gram-negatif nonfermenter basiller bu yazının konusunu oluşturuyor.

P. aeruginosa, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltoiphilia* ve *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia* en sık görülen ve antibiyotik direnç problemi yaratan nonfermenterlerdir (2-4).

“Hastane İnfeksiyonu Etkeni Nonfermentatif Gram-Negatif Basiller ve Direnç Sorunu” denilince bu dört mikroorganizmayı konuşsak, zannediyorum bu grup problem yaratan bakterilerin %95'ini kapsamış oluruz. Yazının bundan sonraki bölümlerinde bu dört bakteriyi direnç sorunu, prognostik önemi ve tedavi önerileri açısından kısaca inceleyeceğiz.

P. aeruginosa

Nonfermenter grup içinde en sık hastane infeksiyon etkeni olarak karşımıza *P. aeruginosa* çıkar. Bu mikroorganizma içsel olarak birçok beta-laktam antibiyotiğe dirençlidir. Bazı penisilinler (piperasilin vb.) ve sefalosporinler (seftazidim, sefepim vb.) etkinliklerini korurlar ve bunlara bu etkilerinden dolayı anti-pseudomonal antibiyotik denir. Öte yanda karbapenemler, aminoglikozitler ve yeni kinolonlar (siprofloksasin vb.) diğer etkin antibiyotiklerdir. *P. aeruginosa*'nın en önemli özelliklerinden birisi bazı içsel ancak normalde sessiz direnç mekanizmaları da taşımalarıdır. Bu mekanizmalara topluca porin-efflux sistemi diyelim. Bu sistem *P. aeruginosa*'nın kromozomal beta-laktamazı ile beraber ya da ayrı olarak aktif hale gelirse karbapenemler de dahil birçok antibiyotiğe tek tek ya da çoğul direnç oluşur (5-8). Daha fena olanı bu sistem tedavi esnasında aktif hale gelebilmektedir. Yani başlangıçta duyarlı bulduğumuz ve tedavi başladığımız bir hastada kısa sürede bu kez dirençli bir suşla karşılaşmaktayız. Bu tedavi esnasında direnç gelişme özelliği *P. aeruginosa* için çok önemli klinik sonuç doğurmakta, tedavi başarısızlıkla

rina sebep olmaktadır (9-11). Bu tür direnç gelişme riski karbapenem antibiyotiklerle daha sık bildirilmektedir (12) ve bu tür direnç izole karbapenem direnci şeklinde de olabilmektedir (13).

Anti-pseudomonal penisilin ve sefalosporinlere karşı direnç gelişimine sebep olan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) da bu tür arasında görülmeye başlanmıştır (14-18). Bu izolatlar hemen çoğu antibiyotiğe karşı dirençli ve problemlili mikroorganizmalar olmalarına karşın (iyi ki) ülkemizde hastane kökenli izolatların sadece %10 kadarında görülmektedir (19,20).

P. aeruginosa yüksek mortalite ile seyreden infeksiyonlara sebep olmaktadır ve mortalite ile ilişkili bağımsız bir risk faktörüdür. Yani birçok çalışmanın sonucu bize *P. aeruginosa* ile infekte olmak demek diğer faktörlere kıyasla daha çok ölmek demek olduğunu göstermektedir (21). Önemli bir başka bilgi de eğer erken (ilk iki gün içinde) uygun antibiyotik yani anti-pseudomonal etkili bir tedavi başlanırsa mortalitenin anlamlı olarak azaldığıdır (22-24).

Tüm bu verilerden çıkan sonuç hastane kökenli ağır infeksiyonların tedavisinde etken belli olmasa dahi başlangıçta bir anti-pseudomonal ajan tedaviye eklenmeli ve eğer karbapenemler kullanılır ise tedavi esnasında direnç gelişme riski hatırlanılmalıdır.

***Acinetobacter* spp.**

Hastane infeksiyonu etkeni en sık ikinci nonfermenter bakteri *Acinetobacter* türüdür (4) ve daha da önemlisi bu bakteri de *P. aeruginosa* gibi yüksek mortalite ile ilişkilidir (25). *Acinetobacter* türü ile infekte olmak açısından hastanın APACHEII skorunun kötü olması yani genel durumunun bozuk olması bir risk faktörüdür (26) ve bu tür bakteri ile infeksiyon da hemen çoğu kez entübe hastalarda pnömoni şeklinde olmaktadır. O halde *Acinetobacter* özellikle yoğun bakım servislerinin genel durumu ağır hastalarında solunum yolu infeksiyonu etkenidir denebilir.

Acinetobacter de *P. aeruginosa* gibi içsel direnç mekanizmaları taşımaktadır ve yüzey porinlerinin özelliği dolayısı ile de birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençlidir (27). Bu türün en önemli özelliği sulbaktama duyarlılığıdır. Yani sulbaktam kombinasyonları ampicilin-sulbaktam ve sefoperazon-sulbaktam, bu türe hayli etkindir (28,29). Literatürde karbapeneme dirençli ancak

ampicilin-sulbaktam ile tedavi edilmiş *Acinetobacter* menenjitisi olgusu bile bildirilmiştir (30).

Dünyada *Acinetobacter* türleri arasında ESBL türü direnç hemen çok az bildirilmektedir ancak ülkemizde durum biraz farklıdır ve nerede ise hastane kökenli izolatlarımızın %40'ında PER-1 türü direnç bulunmaktadır (19). Bunun önemi bu tür izolatların sulbaktam kombinasyonlarına da duyarlılığının azalması ve nerede ise tedavisi teorik olarak imkansız suşlar haline dönmeleridir.

Sonuç olarak *Acinetobacter* türleri için tedavide, duyarlı buldukları taktirde, sulbaktam kombinasyonları mutlaka denenmelidir.

S. maltophilia

Henüz yoğun bakım infeksiyonlarında en alt sıralarda yer alan *S. maltophilia* taşıdığı kromozomal direnç mekanizmaları ile bizi korkutmaktadır. Bu türün hemen çoğunda ya da hepsinde (pratik olarak hepsinde) karbapenem hidrolize eden kromozomal beta-laktamaz vardır (31,32). Yani bu tür doğal olarak karbapenemlere dirençlidir. İkinci önemli özelliği sulfometaksazol-trimetoprim (SXT) duyarlı bulunmasıdır. İzolatların birkismini seftazidim, piperasilin ve tikarsilin duyarlı bulunur. Bunlara ek olarak kinolonlar ve aminoglikozidler de duyarlılık test sonuçlarına göre tedavide denenebilir ancak şüphesiz tedavide ilk tercih ilacı SXT olmalıdır (31,33,34).

B. cepacia

B. cepacia'da çok seyrek infeksiyon etkeni olmasına karşın antibiyotik direnç sorunu ile tanınır ve önemi buradan gelir. Bu tür, cystic fibrosis'li hastalar için fazladan bir risk faktörüdür (35). *B. cepacia* kinolonlara, aminoglikozidlere (amikasin, gentamisin, tobramisin), karbenisiline, sefuroksime, sefotaksime, imipeneme, biapeneme, kloramfenikole, tetrasikline, SXT'ye dirençli ve fakat seftazidim, piperasilin, piperasilin/ tazobaktam and meropeneme duyarlı bulunabilir, yani başka bir deyişle son derece şaşırtıcı bir direnç profili olabilir (36). Daha da şaşırtıcı olan ise, özellikle cystic fibrosis'li hastalarda bu duyarlı antibiyotikler mesela seftazidim ya da tikarsilin etkili olamamaktadır (37-39).

Özet olarak *B. cepacia* özellikle cystic fibrosis'li hastaların problemidir, dirençli bir bakteri olarak karşımıza çıkar ve duyarlı olduğu antibiyotiklerle bile bu hastalarda tedaviye yanıt vermeyebilir. Belki kombinasyon tedavileri denenmelidir, ancak klinik çalışmalar yetersizdir.

KAYNAKLAR

1. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. *Intensive Care Med* 1994;20(Suppl 3):1-4.
2. Vidal F, Mensa J, Almela M, Martinez JA, Marco F, Casals C, et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes. *Arch Intern Med* 1996;156:2121-6.
3. Spencer RC. The emergence of epidemic, multiple-antibiotic-resistant *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* and *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* (see comments). *J Hosp Infect* 1995;30(Suppl) 453-64.
4. Gunseren F, Mamikoglu L, Ozturk S, Yucesoy M, Biberoglu K, Yulug N, 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.
5. Livermore DM. Interplay of impermeability and chromosomal beta-lactamase activity in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2046-8.
6. Li XZ, Ma D, Livermore DM, Nikaido H. Role of efflux pump(s) in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: Active efflux as a contributing factor to beta-lactam resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1742-52.
7. Li XZ, Nikaido H, Poole K. Role of mexA-mexB-oprM in antibiotic efflux in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1948-53.
8. Masuda N, Gotoh N, Ishii C, Sakagawa E, Ohya S, Nishino T. Interplay between chromosomal beta-lactamase and the MexAB-OprM efflux system in intrinsic resistance to beta-lactams in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43: 400-2.
9. Aubert G, Pozzetto B, Dorche G. Emergence of quinolone-imipenem cross-resistance in *Pseudomonas aeruginosa* after fluoroquinolone therapy. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:307-12.
10. Bingen E, Denamur E, Picard B, Goulet P, Lambert-Zechovsky N, Foucaud P, et al. Molecular epidemiological analysis of *Pseudomonas aeruginosa* strains causing failure of antibiotic therapy in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:432-7.
11. Jimenez-Lcho VE, Saravolatz LD, Medeiros AA, Pohlod D. Failure of therapy in *Pseudomonas* endocarditis: Selection of resistant mutants. *J Infect Dis* 1986;154:64-8.
12. Jaccard C, Troillet N, Harbarth S, Zanetti G, Aymon D, Schneider R, et al. Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2966-72.
13. Lynch MJ, Drusano GL, Mobley HL. Emergence of resistance to imipenem in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1892-6.
14. Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Mangold P. Characterization of β -lactamase gene bla_{PER-2}, Which encodes an extended-spectrum class A β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:616-6.
15. Nordmann P, Ronco E, Naas T, Duport C, Michel B, Labia R. Characterization of a novel extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:962-9.
16. Naas T, Philippon L, Poirel L, Ronco E, Nordmann P. An SHV-derived extended-spectrum beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1281-4.
17. Danel F, Hall LM, Gur 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.
18. Hall LM, Livermore DM, Gur D, Akova M, Akalin HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37: 1637-44.
19. Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun G, Coskuncan F, Yaman A, Kaygusuz A, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: A nationwide multicenter study [published erratum appears in *Antimicrob Agents Chemother* 1998 Feb;42(2): 484]. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41: 2265-9.
20. Vahaboglu H, Ozturk R, Akbal H, Saribas S, Tansel O, Coskuncan F. Practical approach for detection and identification of OXA-10-derived ceftazidime-hydrolyzing extended-spectrum beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 1998;36:827-9.
21. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
22. Roche O, Beuhorry-Sassus F, Boillot A, Dupont MJ, Plesiat P, Talon D, et al (*Pseudomonas aeruginosa* septicemia. Host-related risk factors in 82 episodes). *Presse Med* 1995;24:1164-6.
23. Vidal F, Mensa J, Almela M, Martinez JA, Marco F, Casals C et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes. *Arch Intern Med* 1996; 156:2121-6.
24. Bisbe J, Gatell JM, Puig J, Mallolas J, Martinez JA, Jimenez dAM, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: univariate and multivariate analyses of factors influencing the prognosis in 133 episodes. *Rev Infect Dis* 1988;10:629-35.
25. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94:281-8.

26. Lortholary O, Fagon JY, Hoi AB, Slama MA, Pierre J, Giral P, et al. Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: Risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 1995;20:790-6.
27. Sato K, Nakae T. Outer membrane permeability of *Acinetobacter calcoaceticus* and its implication in antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:35-45.
28. Aubert G, Guichard D, Vedel G. In-vitro activity of cephalosporins alone and combined with sulbactam against various strains of *Acinetobacter baumannii* with different antibiotic resistance profiles. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:155-60.
29. Urban C, Go E, Mariano N, Berger BJ, Avraham I, Rubin D, et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype anitratus (see comments). *J Infect Dis* 1993;167:448-51.
30. Jimenez-Mejias ME, Pachon J, Becerril B, Palomino-Nicas J, Rodriguez-Cobacho A, Revuelta M. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin/sulbactam. *Clin Infect Dis* 1997;24:932-5.
31. Fass RJ, Barnishan J, Solomon MC, Ayers LW. In vitro activities of quinolones, beta-lactams, tobramycin, and trimethoprim-sulfamethoxazole against nonfermentative gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1412-8.
32. Livermore DM. Bacterial resistance to carbapenems. *Adv Exp Med Biol* 1995;390:25-47.
33. Arpi M, Victor MA, Mortensen I, Gottschau A, Bruun B. In vitro susceptibility of 124 *Xanthomonas maltophilia* (*Stenotrophomonas maltophilia*) isolates: Comparison of the agar dilution method with the E-test and two agar diffusion methods. *APMIS* 1996;104:108-14.
34. Pasargiklian I, Lusco G, Paizis G, Mascheroni E. Ticarcillin/clavulanic acid: Determination of minimal inhibitory concentrations against bacterial strains isolated from patients in intensive care units. Comparison with other agents. *J Chemother* 1996;8:113-21.
35. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;327:1785-8.
36. Pitt TL, Kaufmann ME, Patel PS, Bengel LC, Gaskin S, Livermore DM. Type characterisation and antibiotic susceptibility of *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia* isolates from patients with cystic fibrosis in the United Kingdom and the Republic of Ireland. *J Med Microbiol* 1996;44:203-10.
37. Johnson CC, Livornese L, Gold MJ, Pitsakis PG, Taylor S, Levison ME. Activity of cefepime against ceftazidime-resistant gram-negative bacilli using low and high inocula. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:765-73.
38. Gold R, Overmeyer A, Knie B, Fleming PC, Levison H. Controlled trial of ceftazidime vs. ticarcillin and tobramycin in the treatment of acute respiratory exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:172-7.
39. Gold R, Jin E, Levison H, Isles A, Fleming PC. Cefazidime alone and in combination in patients with cystic fibrosis: lack of efficacy in treatment of severe respiratory infections caused by *Pseudomonas cepacia*. *J Antimicrob Chemother* 1983;12 (Suppl A):331-6.

YAZIŞMA ADRESİ:

Prof. Dr. Haluk VAHABOĞLU

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Anabilim Dalı

KOCAELİ