

ÇOK İLACA DİRENÇLİ HASTANE KÖKENLİ GRAM NEGATİF NONFERMENTATİF BAKTERİLER: ÜLKEMİZDEKİ DURUM, TEDAVİ ve KONTROL POLİTİKALARI

Rahmet ÇAYLAN

KTÜ Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, Trabzon

Nonfermentatif Gram negatif bakteriler, su içeren ortamlardan köken alan, minimal üreme ihtiyacı gerektiren ve oldukça farklı virülans özelliklerine sahip mikroorganizmalardır. Bu bakteriler arasında *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, *Flavobacterium*, *Burkholderia* ve *Alcaligenes* cinsleri yer almaktadır. Geçtiğimiz yarım yüzyıl boyunca, Gram negatif nonfermentatif bakterilerin önemli nozokomiyal patojenler arasında yer aldığını görmekteyiz. Bunun en önemli sebebi, hastanelerde bu mikroorganizmaların yaşamlarını sürdürebilmeleri ve sıklıkla kullanılan antibiyotiklere dirençli olmalarıdır(1).

Epidemiyoloji

Nonfermentatif Gram negatif bakteriler, yatan hastalarda kolonizasyondan, üriner sistem infeksiyonları, özellikle mekanik ventilatöre bağlı olan hastalarda daha belirgin olmak üzere nozokomiyal pnömoniler, bakteremi ve menenjitte uzanan geniş bir spektrumda infeksiyonlara yol açmaktadırlar (2-5). Amerika Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveys Sistemi (NNIS) verileri incelendiğinde özellikle alt solunum yolu infeksiyonlarında etken olarak saptandıkları görülmektedir(6).

Ülkemizde yapılan hastane infeksiyonlarındaki sürveyans çalışmalarının verileri incelendiğinde, çoğu merkezde *Pseudomonas* spp'nin en sık etken olarak saptandığı, diğer nonfermentatif bakterilerden özellikle *Acinetobacter* spp'nin yine artan oranda bildirildiğini görmekteyiz. Yoğun bakımlarda saptanan hastane infeksiyonları etkenlerinin sıralamasında da yine benzer durum söz konusu olup, hatta bazı merkezlerde *Acinetobacter* spp'nin ilk sırayı aldığı görülmektedir. Ülkemizde çok merkezli yoğun bakım ünitesi nozokomiyal infeksiyon prevalansı çalışmasında Gram negatiflerde *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp ve bunlara ilaveten kendi merkezimizde de sıkıntısını yaşadığımız *S.maltophilia* izolasyonundaki artış dikkat çekmektedir (7-11). Ülkemiz için diğer Gram negatif nonfermentatiflerin henüz önemli boyutta olmadığı söylenebilir.

Latin Amerika'da dokuz merkezin katıldığı SENTRY antimikrobiyal sürveyans çalışmasında; alt solunum yolu örneklerinden izole edilen Gram negatif patojenler arasında *Pseudomonas* spp ilk sırada yer alırken, *Acinetobacter* spp üçüncü sıklıkta izole edilen patojen olmuştur ve daha düşük oranda *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia* spp'de etken olarak bildirilmiştir (12).

Pseudomonas spp ve diğer nonfermentatif Gram negatif basiller, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin çoğuna karşı dirençlidir. Ülkemizde çok merkezli, 1995 yılından itibaren yürütülmekte olan yoğun bakım izolatu Gram negatif bakterilerde yapılan duyarlılık çalışmasının sonuçları toplu değerlendirme için iyi bir kaynak oluşturmaktadır (7-11). Çalışma sonuçlarının yıllara göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir. Gram negatif nonfermentatiflerdeki yüksek antibiyotik di-

renci ve nozokomiyal infeksiyonlarda önemi giderek artan *S.maltophilia*'daki çoklu antibiyotik direnci dikkat çekicidir.

Bu toplu çalışmanın ötesinde birçok çalışmanın söz konusu olduğu ülkemizde; *Pseudomonas* suşlarında imipenem, seftazidim, sefoperazon-sulbaktam, siprofloksasin, amikasin, gentamisin için sırasıyla %58-80, %30-65, %52-82, %47-84, %44-84, %19-66 arasında değişen oranlarda duyarlılık bildirilmiştir (13-16).

Acinetobacter suşlarında antibiyotiklere duyarlılığın incelendiği çalışmalarda imipeneme %62-93, seftazidime %5-23, sefoperazon-sulbaktama %41-63.6, amikasin %24-45.5, gentamisine %4.8-37, siprofloksasine %3-47, ampisilin sulbaktama %26-68 oranlarında duyarlılık saptanmıştır (14,17-21).

Kendi hastanemizde yatan hastalardan izole edilen 83 *S.maltophilia* suşu, imipeneme %18, tikarsilin-klavulanik aside %73, trimetoprim-sülfometoksazole %90, siprofloksasine %35, seftazidime %25, aztreonama %12, amikasin %32, tobramisin %13, gentamisine %27 oranlarında duyarlı bulunmuştur (22).

Över ve arkadaşlarının Gram negatif bakterilerde aminoglikozid direnç mekanizmalarını inceledikleri çalışmada toplam 15 merkezden elde edilen 150 *Pseudomonas* spp suşunda gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin ve isepamisin sırasıyla %91.5, %93.2, %62.1, %48.2, %29.2 oranlarında direnç saptanmıştır (23). Gür ve arkadaşları, 11 merkezin katılımı ile gerçekleştirdikleri yatan hasta izolatu 193 *P.aeruginosa* suşunda gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin ve isepamisin direncini sırasıyla %63.7, %56, %54, %37, %35 olarak daha önce yapılmış olan çalışmalara göre daha düşük oranlarda bulmuştur(24). Direnç oranlarının bu çalışmada daha düşük olması, daha önceki çalışmaların yoğun bakım izolatlarında yapılmış olması ile açıklanabilmektedir. Aydın ve arkadaşları, yoğun bakım izolatu *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında aminoglikozidlere direnci sırasıyla gentamisin için %79-%64, tobramisin için %82-%19, amikasin için %63-%73 ve isepamisin için %57-%64 olarak bulmuştur (25). Şahin ve arkadaşları da benzer şekilde *Pseudomonas* suşlarında en yüksek direnç oranını tobramisine (%60) karşı saptamışlar, amikasin direncini %53, isepamisin, gentamisin ve netilmisin direncini %47 oranında bulmuşlardır (26).

Gram negatif nonfermentatif bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıklarının oldukça düşük olduğu görülmektedir. Antibiyotiklere direnç mekanizmalarının başında gelen dış membran permeabilitesindeki değişikliklere ilave olarak, indüklenebilir sefalosporinaz ve antibiyotik eflüks pompalarının varlığı, aminoglikozid modifiye edici enzimlere sahip olmaları, kinolonlara dirençten sorumlu DNA giraz hedef mutasyonları ile direnç mekanizmaları daha komplike hal almaktadır (3,27,28).

Tablo 1: Yoğun bakım izolatu Gram negatif nonfermentatif bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları (%)

Ref.	Yıllar	IMP	CAZ	CFS	CFT	CAX	CPM	CFD	PTZ	TIM	GM	AK	CP
<i>P.aeruginosa</i>													
8	1996	44	37.4	-	1.8	2.4	25	0.6	42.4	-	5.5	25.9	30
9	1997	48	42	-	12	10	43	5	47	-	30	62	43
10	1998	48	42	43	-	13	37	3	61	32	25	43.5	48
11	1999	48	51	48	18	24	45	-	65	36	32	60	49
	2000*	45	53	43	12	18	43	7	58	33	31	57	46
	2001*	52	61	50	-	24	49	9	71	43	34	62	56
	2002*	59	68	58	21	25	61	11	69	50	41	65	60
<i>Pseudomonas spp</i>													
7	1995	71	70	-	-	20	-	-	63	-	27	74	50
8	1996	68	29	-	8.6	11.4	31	2.9	57	-	14	38	40
9	1997	85	51	-	26	21	67	12	55	-	30	67	73
10	1998	60	58	-	-	20	57	7	72	47	40	68	57
11	1999	40	40	56	11	15	40	-	54	21	27	58	53
	2000*	47	53	46	15	20	46	8	56	33	37	57	52
	2001*	50	55	46	-	22	45	9	62	37	32	57	59
	2002*	55	65	55	15	20	59	9	64	37	42	66	63
<i>Acinetobacter spp</i>													
7	1995	92	22	-	-	13	-	-	14	-	39	56	45
8	1996	71	7.5	-	-	5	11	2.5	6.2	-	8.7	29	26
9	1997	55.5	12	-	8.5	9.8	27	9.8	11	-	17	35	33
10	1998	54	10			5.5	14	2	12.6	10	17	25.5	27
11	1999	46	9	29	2	3	15	-	7	7	25	26	20
	2000*	65	14	37	9	7	20	7	15	20	27	35	22
	2001*	66	17	56	-	7	24	3	18	17	26	32	25
	2002*	62	16	57	7	4	27	3	15	15	32	42	25
<i>S.maltophilia</i>													
7	1995	8	85	-	-	23	-	-	62	-	39	85	54
8	1996	14	28.6	-	0	0	14	0	5.6	-	0	0	33
10	1998	11	55	67	-	0	55	22	44	78	11	22	44
11	1999	5	59	55	18	14	36	-	18	68	36	41	59
	2000*	5	68	68	26	0	74	11	26	79	26	26	47
	2001*	7	65	73	-	13	53	29	36	76	35	44	47
	2002*	0	50	75	25	0	50	0	25	50	25	0	50

IMP:İmipenem, CAZ:Seftazidim, CFS:Sefoperazon-sulbaktam, CFT:Sefotaksim, CAX:Seftriakson, CPM:Sefepim, CFD:Sefodizim, PTZ:Piperasilin-tazobaktam, TIM:Tikarsilin-klavulonat, GM:Gentamisin, AK:Amikasin, CP:Siprofloksasin.

*NPRS Çalışması, MSD İlaçları. 2000,2001,2002.

Bu bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavileri, yüksek antibiyotik dirençleri nedeni ile klinikte sorun yaratmaktadır. Pseudomonas infeksiyonlarının tedavisinde antipseudomonal etkili beta-laktam grubu bir antibiyotikle aminoglikozidin veya kinolon grubu antibiyotik kombinasyonunun sinerjistik etkili olduğu gösterilmiştir. Sulbaktam ve tazobaktamın *Acinetobacter* suşlarına antibakteriyel etkili olduğu ve bir betalaktam antibiyotiğe eklenmesi etkinliği artırıcı rol oynamaktadır (5). Betalaktam grubu bir antibiyotikle aminoglikozid veya sefoperazon-sulbaktam ya da piperasilin tazobaktam ile aminoglikozid kombinasyonu sinerjistik etkilidir. Ayrıca karbapenem dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında ampisilin-sulbaktam ile başarılı sonuç alınmıştır (29). İmipenem dahil pek çok betalaktam antibiyotiğe karşı yüksek düzeyde direnç gösteren *S.maltophilia* infeksiyonlarının tedavisinde trimetoprim sülfometoksazol veya tikarsilin-klavulonat ile başarılı sonuçlar alınmıştır (3,4,28). Diğer nonfermentatif Gram negatif bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları

oldukça farklılık göstermektedir. Tedavi, izolatların duyarlılığına göre yönlendirilmelidir.

Önlem ve Kontrol Önerileri

Bu bakteri grubu ile gelişebilecek nozokomiyal infeksiyonların önüne geçilmesinde hasta bakımı ve hastane çevresi ile ilgili pek çok noktada dikkat edilmesi gereken hususlar söz konusudur. Özellikle sudan zengin ortamı seven bu bakteri grubu ile gelişebilecek infeksiyonların önlenmesi amacı ile hastane sisteminde devamlı kullanılan suyun kontaminasyonunun engellenmesi, hemodializ için hazırlanan distile su sistemlerinin düzenli kontrolü, mekanik ventilatöre bağlı hastalar için nemlendirici sistemlerde mümkünse steril su kullanılması alınacak önlemler arasında sayılabilir. Bu bakterilerin antiseptik ve dezenfektanlara da dirençli olabileceği hatırlanarak, bu solüsyonların uygun konsantrasyonlarda hazırlanmasına dikkat edilmesi, hastalar arası bakteri transferini engellemek amacı ile ortak kullanılacak bir ta-

kım cihazların uygun dezenfeksiyon veya sterilizasyon işlemine tabi tutulması gereklidir.

Akılıcı antibiyotik kullanım politikalarının uygulanması, yüksek direnç düzeylerine sahip bu mikroorganizmaların kazanılmasının önlenmesinde esastır. Hastanelerde infeksiyon kontrol yöntemlerinin tavsiye edilmesinin uygulanması, devamlı sürveyans programları ile her bölümün bakteri dağılımının belirlenmesi ve uygun antibiyotiklerin buna göre yönlendirilmesi gereklidir. Tüm bu önlemlere ilaveten en etkili infeksiyon kontrolünün hastalar arası bakteri aktarımında en önemli rolü oynayan el hijyenine dikkat etmek olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arnow PM, Flaherty J. Nonfermentative Gram-Negative Bacilli. In: Mayhall CG(ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. Baltimore: Williams and Wilkins 1996:366-87.
2. Gür D. Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif nonfermentatif basiller ve antibiyotiklere direnç sorunu. Hastane İnfeksiyonları Derg 1999;3:33-9.
3. Çaylan R, Aydın K, Köksal İ. Meningitis Caused by Stenotrophomonas maltophilia: Case report and review of the literature. Ann Saudi Med 2002;22:216-8.
4. Aydın K, Köksal İ, Kaygusuz S, Kaklıkkaya İ, Çaylan R, Özdemir R. Endocarditis Caused by Stenotrophomonas maltophilia. Scand J Infect Dis 2000;32:427-30.
5. Akalın H. Yoğun bakım ünitelerinde P.aeruginosa, Acinetobacter ve diğer tedavisi zor Gram negatif bakteriler. Hastane İnfeksiyonları Derg 1999;3:202-11.
6. National Nosocomial Surveillance System. <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/surveill/nnis.htm>.
7. Gür D, Ünal S ve Çalışma Grubu. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere invitro duyarlılıkları. Flora 1996;3:153-9.
8. Günsere F, Mamikoğlu L, Öztürk S, Yücesoy M, Biberoglu K, Yulug N, Doganay M, Sumerkan B, Kocagöz S, Unal S, Cetin S, Calangu S, Koksal I, Leblebicioglu H, Gunaydin M. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospital in Turkey. J Antimicrob Chemother 1999;43:373-8.
9. Aksaray S, Dokuzoğuz B, Guvener E, Yücesoy M, Yulug N, Kocagöz S et al. Surveillance of antimicrobial resistance among gram-negative isolates from intensive care units in eight hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother 2000;45:695-9.
10. Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, Ünal S, Çetin S, Çalangu S and Study Group. Antimicrobial resistance of gram-negative isolates for intensive care units in Turkey: Comparison to previous three years. J Chemother 2000;12:294-8.
11. Leblebicioglu H, Gunaydin M, Esen S, Tuncer I, Fındık D, Ural O, Saltoglu N, Yaman A, Tasova Y and the study group. Surveillance of antimicrobial resistance in Gram negative isolates from intensive care units in Turkey: analysis of data from the last 5 years. J Chemother 2000;12:294-8.
12. Lewis MT, Gales AC, Sader HS, Pfaller MA, Jones RN. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns for isolated from Latin American patients with a diagnosis of pneumonia: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998). Diag Microbiol Infect Dis 2000;37:63-74.
13. Aydın K, Çaylan R, Köksal İ, Volkan S, Öksüz R. Pseudomonas aeruginosa suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılığı. Hastane İnfeksiyonları Derg 2000;4:92-6.
14. Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S, Özinel M. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen P.aeruginosa ve Acinetobacter türlerinin antibiyotik duyarlılığındaki dört yıllık değişim (1995 ve 1999). Hastane İnfeksiyonları Derg 2001;5:49-53.
15. Gençer S, Benzonana N, Özer S, Kuzu İ, Özyurt Y. Cerrahi yoğun bakım ünitesinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Yoğun Bakım Derg 2001;1:131-7.
16. Akalın H, Özkan C, Kahveci F. Yoğun bakım biriminde en sık izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Klimik Derg 1999;12:65-8.
17. Aygün G, Demirkıran O, Utku T, Mete B, Ürkmez S, Yılmaz M, Yaşar H, Dikmen Y, Öztürk R. Environmental contamination during a carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii outbreak in an intensive care unit. J Hosp Infect 2002;52:259-62.
18. Çaylan R, Aydın K, Köksal İ, Volkan S. Acinetobacter suşlarının izole edildiği hastalardaki hazırlayıcı faktörler ve suşların antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM 1998;12:63-9.
19. Taşova Y, Yaman A, Saltoğlu N, Yılmaz G, Kara O, Dündar İH. Nozokomiyal Acinetobacter infeksiyonları. Flora 1999;4:170-6.
20. Palabıykoğlu İ, Bengisun S. Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen nozokomiyal Acinetobacter baumannii suşlarının invitro antibiyotik duyarlılıkları. Hastane İnfeksiyonları Derg 1999;3:107-10.
21. Erol S, Yazgı H, Aktaş O, Özkurt Z. Nozokomiyal Acinetobacter izolalarında antibiyotik direnci. Hastane İnfeksiyonları Derg 2002;6:19-23.
22. Çaylan R, Yılmaz G, Kaklıkkaya N, Aydın K, Aydın F, Köksal İ. Nozokomiyal S.maltophilia infeksiyonları. Klimik Kongresi 2003 İstanbul.
23. Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH. Gram negatif bakterilerde aminoglikozid direnç mekanizmaları: Son gelişmeler ve Türkiye sonuçları. Flora 2000;5:168-78.
24. Gür D, Tutar İ, Vardar Ünlü G, Ünlü M, Özinel M, Sümerkan B, Eşel D, Kocagöz S, Akova M, Öngen B, Töreci K, Över U ve ark. İsepanisinin hastane izolatu gram-negatif bakterilere karşı in vitro etkisi. Hastane İnfeksiyonları Derg 2001;5:Ek 1:19-24.
25. Aydın K, Çaylan R, Köksal İ, Kostakoğlu U, Bayraktar Ö, Üstünakın M. Yoğun bakım hastalarından izole edilen Gram negatif bakterilerde isepamisin ve diğer aminoglikozidlere direnç. ANKEM 2001;15:74-8.
26. Şahin İ, Şencan İ, Kaya D, Öksüz Ş, Yıldırım M. Yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole edilen gram negatif bakterilerde isepamisin ve diğer aminoglikozidlere direnç. ANKEM 2002;16:445-9.
27. Hancock R. Resistance mechanisms in Pseudomonas aeruginosa and other nonfermentative Gram-negative bacteria. Clin Infect Dis 1998;27(Suppl 1):93-9.
28. Aydın K, Çaylan R. Stenotrophomonas maltophilia'nın antibiyotiklere direnç mekanizmaları. Flora 2002;7:15-20.
29. Levin AS, Levy CE, Manrique A, Medeiros E, Costa S. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant Acinetobacter baumannii treated with ampicillin/sulbactam. Int J Antimicrob Agents 2003;21:58-62.