



# Dirençli Gram-Negatif Bakteri Sorunu

## Problem of Resistance in Gram-Negative Bacteria

Bülent BEŞİRBELLİOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey

### ÖZET

Özellikle yoğun bakım ünitelerinde gram-negatif bakterilerde direnç oranları sürekli artmaktadır. Ciddi hastane infeksiyonlarından sıklıkla sorumlu olan gram-negatif bakteriler; *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* ve (geniş spektrumlu beta-laktamaz üretimi nedeniyle) *Enterobacteriaceae* üyesi bakterilerdir. Gram-negatif direnç ile mücadelede multidisipliner yaklaşım çok önemlidir. Bu mücadelede önem verilmesi gereken unsurlar; sürveyans ve geri bildirim, antimikrobiyal kullanımının kontrolü ve akılcı infeksiyon kontrol önlemleridir.

**Anahtar Kelimeler:** Gram-negatif bakteri, Yoğun bakım ünitesi, Direnç.

Geliş Tarihi: 14/09/2010 • Kabul Ediliş Tarihi: 20/09/2010

### ABSTRACT

Particularly in intensive care units, resistance rates are increasing among several problematic gram-negative pathogens that are often responsible for serious nosocomial infections, including *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, and (because of their production of extended spectrum beta-lactamase) *Enterobacteriaceae*. It is very important a multidisciplinary effort to combat gram-negative resistance. The combat should include advanced surveillance and feedback, improved antimicrobial stewardships, and rational infection control measures.

**Key Words:** Gram-negative bacteria, Intensive care unit, Resistance.

Received: 14/09/2010 • Accepted: 20/09/2010



**B**akterilerin antibiyotiklere direnç geliştirmesi küreselleşmiş bir sorun olup, özellikle hastane infeksiyonlarında tedaviyi zorlaştıran, mortaliteyi ve tedavi maliyetlerini artıran önemli bir unsurdur. Bu kapsamda; gram-negatif bakterilerdeki direncin çok hızlı yayılması özellikle yoğun bakımlarda, kullanımdaki antibiyotiklerin hemen hepsine dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına yol açarak son derece tehlikeli gelişmelere neden olmaktadır.

Sağlık hizmetleri ile ilişkili infeksiyonlarda klinik önemi olan gram-negatif bakteriler; enterobakteriler (özellikle *Klebsiella* türleri ve *Escherichia coli*), *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'dir. Bu bakterilerin yüksek düzeyde dirençli suşları dünyanın her yerinde dikkat çekici sıklıkta saptanmaktadır.

Gram-negatif bakterilerde en sık saptanan direnç mekanizmaları şunlardır:

- Antibiyotikleri parçalayan enzimlerin üretimi,
- Antibiyotik bağlanma bölgelerinde mutasyon,
- Antibiyotiğe geçirgenliğin azalması (dış membran proteinlerinde değişiklikler),
- Eflüks pompası.

#### **Antibiyotikleri Parçalayan Enzimlerin Üretimi**

En sık ve önemli direnç mekanizması, beta-laktam halkasını hidrolize ederek bu grup antibiyotikleri inaktive edebilen beta-laktamaz enzimi üretimidir. Beta-laktamazlar her bakteride görülmekle birlikte aslında gram-negatif bakteriler arasında önem kazanmaktadır. Esas olarak periplazmik aralıkta bulunur. Sayıları yüzlerle ifade edilebilen türde beta-laktamaz tanımlanmış olup, çeşitli şekillerde sınıflandırılmışlardır. Bu tür direncin daha ileri noktası, bakterilerin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimi üreterek beta-laktam antibiyotiklerin büyük çoğunluğuna direnç geliştirmeleridir. Öte yandan gram-negatif basiller, aminoglikozidlerin yapısını değiştirebilen enzimler de üretebilir ve aminoglikozidlerin transportu veya ribozoma bağlanmaları engellenir.

Gram-negatif bakterilerde günümüzde klinik olarak ciddi sorun oluşturabilecek üç tür beta-laktamaz önemlidir:

1. GSBL (Ambler sınıf A ve D),
2. Kromozomal indüklenen enzimler (Ambler sınıf C),
3. Karbapenemazlar (1).

**GSBL:** Karbapenemler ve sefamisinler haricindeki tüm beta-laktam antibiyotikleri inaktive eden, fakat beta-laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe olan beta-laktamazlardır.

Geniş spektrumlu sefalosporinleri parçalayabilen beta-laktamazlar saptandığında 1980'li yıllarda bu enzimler için GSBL terimi kullanılmıştır. GSBL üreten bakteriler, hastane infeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılan geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotik tedavilerinde ciddi sorun oluşturmaya devam etmektedir. Bir bakteride GSBL saptandığında; tüm sefalosporinler (sefamisinler hariç), penisilinler (piperasilin-tazobaktam hariç) ve aztreonam için dirençli kabul edilmektedir. Bugüne kadar yüzlerce farklı GSBL enzimi tanımlanmıştır.

**Kromozomal indüklenen enzimler:** En tipik örneği *Enterobacter cloacae*'nin AmpC türü enzimidir. Bu enzimi kromozomunda taşıyan *E. cloacae* teorik olarak; tüm sefalosporinlere, aztreonama ve penisilinlere karşı direnç mekanizması taşıyor demektir. Bu enzim genetik olarak kontrolü ve normalde az olarak sentezlenir. Ancak gelişen mutasyonlar enzimin kontrolden çıkmasına ve fazla sentezlenmesine neden olur ve bu durumda bakteri yukarıda sayılan beta-laktam antibiyotiklere dirençli hale gelir. Yani izole edilen *E. cloacae* izolatu duyarlı bulunsa dahi, tedavi esnasında kontrol bölgelerinde gelişebilecek spontan mutasyonlarla dirençli hale gelebileceği için, karbapenemler hariç tüm beta-laktam bu bakterinin ağır infeksiyonlarında güvenle kullanılamaz (2).

**Karbapenemazlar:** Karbapenemlerden en az birini belirgin olarak hidrolize eden beta-laktamazlar olarak tanımlanabilir. Bu enzimler karbapenem dışındaki diğer beta-laktam antibiyotiklere de etkilidir. Karbapenemazlar, sınıf A, B ve D beta-laktamaz üyesidir (3,4).



Sınıf A'da; SME, IMI, NMC, GES ve KPC aileleri bulunmakta olup, en yaygın görüleni KPC ailesi enzimlerdir. KPC karbapenemazlar, *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde plazmid aracılı veya kromozomal olarak yayılır. Bununla birlikte; Çin, Kolombiya, İsrail, Fransa ve İngiltere'den diğer bazı *Enterobacteriaceae* üyelerinde de yakın zamanda bildirilmişlerdir (3).

Sınıf B karbapenemazlar, metallo-beta-laktamazlardır ve IMP, VIM, SPM, GIM ve SIM aileleri üyesidirler. Esas olarak *P. aeruginosa* kökenlerinde saptanırlar, ancak tüm dünyada *Enterobacteriaceae* sınıfı bakterilerde gittikçe artan sıklıkta rapor edilmektedirler (5).

Sınıf D karbapenemazlar, OXA tipi beta-laktamazları içerir ve çoğunlukla *A. baumannii* kökenlerinde saptanır. Bununla birlikte; ülkemizde iki farklı coğrafi bölgeden (Ankara ve Elazığ), imipenem tedavisi almış iki farklı hastada, OXA tipi karbapenemaz üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları bildirilmiş olup; daha sonraki bir çalışmada da, İstanbul'daki bir üniversite hastanesinden, OXA-48 üreten karbapenemaz dirençli bir *K. pneumoniae* izolatı ile ortaya çıkan hastane kaynaklı bir salgın bildirilmiştir (6,7).

Yakın zamana kadar karbapenemazlar; *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas* türleri, *Flavobacterium* türleri, *Legionella gormanii*, *Bacillus cereus* ve *Bacteroides fragilis* kökenlerinde intrinsek olarak sınırlı iken, günümüzde A, B ve D sınıfı edinilmiş karbapenemazlar diğer bakterilerde de artan sıklıkta bildirilmektedir (3).

### Antibiyotik Bağlanma Bölgelerinde Mutasyon

Bağlanma bölgesi mutasyonu, en sık kinolonlara karşı gelişen bir direnç mekanizmasıdır. Hedef enzimler olan topoizomera II ve IV'te mutasyonlar olur.

### Antibiyotiğe Geçirgenliğin Azalması ve Efluks Pompası

Bakterilerde antibiyotik permeabilitesinin azalması ve transport proteinlerinden oluşan efluks pompası da diğer direnç mekanizmalarıdır. Antibiyotiklerin bağlanma bölgelerine ulaşabil-

meleri için ya dış membran proteinleri ya da porinler vasıtasıyla bakteri içine girmeleri gerekir. Bu tür dirence en sık örnek dış membran proteinlerinde ortaya çıkan kayıplardır (örn. *P. aeruginosa*'da imipenem direncini sağlayan 54-kDa dış membran proteininin kaybı). Çoğunlukla dış membran proteinlerindeki değişikliklerle efluks pompasının antibiyotiği tekrar dışarı atışı mekanizmaları birarada çalışarak antibiyotiğin bakteri içinde yeterli yoğunluğa ulaşmasını engeller.

### GSBL ÜRETEN ENTEROBAKTERİLER

GSBL'ler, özellikle *Klebsiella* türleri, *E. coli* ve *Proteus mirabilis* olmak üzere; *Enterobacteriaceae* ailesi gram-negatif basillerde saptanır. Ancak, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens* ve enterobakter türleri gibi diğer gram-negatif bakterilerde de saptanmışlardır.

*Enterobacteriaceae* ailesi bakterilerde GSBL sıklığı coğrafi bölgeye, hastane tipine ve hasta özelliklerine göre farklılık gösterebilir. Örneğin; 1997-2002 yılları arasında kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen *Klebsiella* türlerinde GSBL üretenlerin oranı; Latin Amerika ülkelerinde %43.4 bulunurken, Avrupa ülkelerinde %21.7, Kuzey Amerika'da ise %5.8 olarak bulunmuştur (8). Gür ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, Türkiye'de GSBL sıklığı *E. coli* suşlarında %42, *K. pneumoniae* suşlarında ise %41.4 olarak bulunmuştur (9). GSBL üreten *K. pneumoniae* suşları ile gelişen salgınlar, bütün dünyadan bildirilmektedir (10,11).

GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ailesi bakterilerde (keza diğer bakterilerde de) tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır. Bunun başlıca nedenleri şunlardır:

- GSBL genlerini taşıyan plazmidler aminoglikozid, kinolon ve trimetoprim-sülfametoksazol direnç genlerini de taşır.
- GSBL pozitif *Klebsiella*'larda porin kayıpları ve efluks pompa aktivitesi bulunur.
- Genellikle birden çok GSBL türü aynı anda üretildiğinden, beta-laktamaz inhibitörleri klinik olarak her zaman etkin değildir. Bu grup ilaçlar ancak üriner sistem infeksiyonlarında güvenle kullanılabilir.



• GSBL pozitif bakteriler normalde sefamisinlere etkisizdir ancak bu bakterilerde dış membran proteinlerindeki kayıplar sefamisin direncine de yol açar.

• GSBL ile birlikte sentezlenebilen AmpC türü beta-laktamazlar da sefamisinlere karşı direnç oluşturur.

Karbapenemler GSBL enzimlerine karşı oldukça dayanıklı olduklarından, bu türlü infeksiyonların tedavisinde ilk seçilecek ilaç olarak kabul edilmektedirler. Ancak yaygın ve kontrolsüz kullanımları halinde karbapenemaz sentezleyen bakterilerin seleksiyonu söz konusu olabilir. Son 10 yıldır, GSBL sentezleyen *Enterobacteriaceae* ailesi bakterilerin karbapenemaz da sentezledikleri bildirilmekte olup, gram-negatif direnç sorunu açısından önemli bir gelişmedir (12). Öte yandan; Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde "Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST program)" çalışmasında izole edilen *K. pneumoniae* kökenlerinde imipenem duyarlılığı; toplamda %95.2 bulunurken, GSBL üreten izolatlarda %72.1 bulunmuştur. Aynı çalışmada test edilen çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları GSBL üreten izolatlarda daima daha düşük saptanmıştır (13).

*Enterobacteriaceae* ailesi bakterilerin diğer yönlerden de irdelendiği bazı çalışmalarda, tedavi maliyetlerinde anlamlı derecede artışlar da tespit edilmiştir (14).

#### **KARBAPENEMAZ ÜRETEK KLEBSIELLA PNEUMONIAE**

Hastane ortamında çoklu dirençli enterobakteriler içerisinde en önemlisi *K. pneumoniae*'dir. *Klebsiella* türlerinin ürettiği karbapenemaz, KPC olarak bilinir ve diğer beta-laktam antibiyotikler yanında karbapenemleri de hidrolize eder. Sınıf A, grup 2f

beta-laktamazlara dahil olup, çoğunlukla plazmid aracılıdır (13,15). KPC üreten ilk *K. pneumoniae* 1990'lı yılların sonunda izole edilmiştir ve ürettiği enzime KPC-1 adı verilmiştir (16). Bu enzimlerin tüm dünyadaki hızlı yayılımı, antibiyotik tedavileri için ciddi sorunlar oluşturmaktadır (3,17).

KPC üreten *K. pneumoniae* ile gelişen infeksiyonlar çoğunlukla; invaziv araç uygulanan hastalarda sistemik infeksiyonlar şeklinde veya özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda üriner infeksiyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır (18,19). Yapılan çalışmalarda, KPC üreten *K. pneumoniae* suşlarında spesifik bir virülans faktörü saptanamamış olmakla birlikte, bir çalışmada bu suşlarla infeksiyon gelişen hastalardaki ölüm oranı, imipeneme duyarlı *K. pneumoniae* ile infekte olan hastalara oranla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (19). KPC üreten *K. pneumoniae* ile ilgili saptanmış olan risk faktörleri; uzun süreli hastanede veya yoğun bakımda kalmak, invaziv araç kullanımı, bağışıklık yetmezliği ve çoklu antibiyotik kullanımı olarak saptanmıştır (17,18). Çok merkezli bir salgında, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşu ile infekte olarak saptanan 58 hastanın sadece 12'sinin öncesinde karbapenem tedavisi almış olduğu, fakat tüm hastaların diğer beta-laktam antibiyotikleri veya florokinolonları almış olduğu tespit edilmiştir (18).

Ülkemizde yapılan ve hastane kökenli gram-negatif bakterilerde antibiyotik direncini irdeleyen çok merkezli çalışmalarda; *K. pneumoniae*'nin çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

#### **PSEUDOMONAS AERUGINOSA**

*P. aeruginosa*; ortamda yaygın olarak bulunan, deterjan ve dezenfektanlara intrensek dirençli olabilen, antibiyotiklere karşı çoklu direnç geliştir-

**Tablo 1. *Klebsiella pneumoniae*'nin çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları (%)\***

Seftriakson	Seftazidim	Sefepim	İmipenem	Sef-Sulb	Pip-Tazo	Sipro	Tobramisin
31	25	21	1	18	22		
41	55	22	15		27	29	55

\* Birinci satır 20, ikinci satır 21 no'lu kaynaklardan alınmıştır.

Sef-sulb: Sefoperazon-Sulbaktam, Pip-Tazo: Piperasilin-Tazobaktam, Sipro: Siprofloksasin.



meye meyilli, nonfermentatif fırsatçı bir patojendir. Özellikle bağırsıklığı baskılanmış, yoğun bakım tedavisi gören, yanıklı ve/veya diyabetik hastalarda infeksiyonlar oluşturur. Biyofilm oluşturarak invaziv araçlara ve kistik fibrozisli hastaların hava yollarına adezyon gösterebilir (22). Hem endotoksin ve ekzotoksinleri nedeniyle hem de serumdaki bakterisidal faktörlere dirençliliği nedeniyle patojenitesi yüksek bir bakteridir.

*P. aeruginosa*, dış membran geçirgenlik özelliğinden ve efluks pompa aktivitesinden dolayı birçok antibiyotiğe karşı intrinsek olarak düşük seviyede duyarlıdır. Klinik olarak halen etkin kullanılabilen antibiyotik grupları; florokinolonlar, aminoglikozidler, piperasilin, seftazidim, karbapenemler ve kolitsindir. Bunun yanında; çoklu direnç geliştirebilme özelliği yoğun bakım ortamında son derece belirgindir ve direnç gelişiminde kullanılan antibiyotikler içerisinde en çok suçlanı kinolon grubu antibiyotiklerdir (13,23-25). Kinolon kullanımının yıllar içerisinde artmasıyla birlikte çoklu dirençli *P. aeruginosa* suşlarının sıklığında da artışlar tespit edilmiştir. Yakın zamanda Fransa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada; kinolon kullanımı yanında imipenem kullanımının da çoklu dirençli *P. aeruginosa* suşlarının seleksiyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (26).

*P. aeruginosa*'da OprD porin kaybı sonucu imipenem direnci ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda; bu porin kaybının imipenem tedavisi esnasındaki hastaların %25-50'sinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (27,28). Bu porinin kaybı meropenem için minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) yükselmesine neden olur ancak, meropenemde klinik olarak anlamlı bir direncin ortaya çıkması için MexAB-OprM efluks pompasının da devreye girmesi gerekir (29). Bu pompa; florokinolonlara, antipseudomonal penisilinlere ve antipsödomonal sefalosporinlere karşı da direnç gelişimine yol açar.

*P. aeruginosa*'daki diğer önemli bir direnç mekanizması da metallo-beta-laktamaz üretimidir. Bu beta-laktamazın üretimi sonucunda bakteri, tüm karbapenemlere ve tüm antipsödomonal beta-laktam antibiyotiklere dirençli hale gelir. Ancak, aztreonam etkinliği devam eder.

İtalya'da 21 yoğun bakım ünitesini kapsayan çok merkezli bir çalışmada, infeksiyonlardan en çok izole edilen patojen *P. aeruginosa* olmuştur ve izole edilen suşların %48'i seftazidime, %35.2'si de imipeneme dirençli bulunmuştur (30). Ülkemizde tek bir yoğun bakımda yapılan bir çalışmada ise, üçüncü sıklıkta izole edilen patojen *P. aeruginosa* olmuştur ve izole edilen suşların %59'u seftazidime, %32'si imipeneme, %41'i piperasilin-tazobaktama, %62'si ise amikasine dirençli bulunmuştur (31).

Nonfermentatif diğer bakterilerde olduğu gibi, *P. aeruginosa*'da da çapraz direnç sık görülür. Fransa'da yapılan bir çalışmada, piperasilin-tazobaktama dirençli suşlarda %80'e yakın siprofloksasin ve seftazidim direnci, %60 civarında karbapenem direnci saptanırken, piperasilin-tazobaktama duyarlı suşlarda bu oranlar %20 civarlarında bulunmuştur (32). Falagas ve arkadaşlarının, 23 mikrobiyolojik çalışmayı irdeledikleri bir meta-analizde, çoklu dirençli *P. aeruginosa* suşlarının %30.2'si fosfamisine duyarlı bulunmuştur (33).

Ülkemizde yapılan ve hastane kökenli gram-negatif bakterilerde antibiyotik direncini irdeleyen çok merkezli çalışmalarda; *P. aeruginosa*'nın çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Avrupa ülkelerinde sürdürülen sürveyans çerçevesinde 28 ülke verilerine göre 2009 yılında izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının %5'i çoklu direnç göstermekte olup, ülkeler arasında direnç oranları açısından büyük farklar (özellikle güney ve doğu ülkelerinde direnç oranları belirgin olarak yüksek) saptanmıştır (36). Aynı çalışmada izole edilen suşların %66.7'si test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı bulunurken, çalışılan 8028 suşun 1306'sı piperasilin-tazobaktama, çalışılan 7937 suşun 1171'i seftazidime, çalışılan 8253 suşun 1884'ü florokinolonlara, çalışılan 8223 suşun 1432'si aminoglikozidlere, çalışılan 8129 suşun 1541'i karbapenemlere dirençli bulunmuştur.

ABD'de MYSTIC sürveyansı çerçevesinde izole edilen 589 *P. aeruginosa* suşunun duyarlılık oranları; aztreonam için %74, sefepim ve seftazidim için %87, siprofloksasin için %72, gentamisin ve imi-



Tablo 2. *Pseudomonas aeruginosa*'nın çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları (%)\*

Seftriakson	Seftazidim	Sefepim	İmipenem	Sef-Sulb	Pip-Tazo	Sipro	Tobramisin
95	25	33	29	28	23		
83	54	56	52		31	54	59
	51		39		18	27	
					30	51	

\* Birinci satır 20, ikinci satır 21, üçüncü satır 34, dördüncü satır 35 no'lu kaynaklardan alınmıştır.

Sef-Sulb: Sefaperazon-Sulbaktam, Pip-Tazo: Piperasilin-Tazobaktam, Sipro: Siprofloksasin.

penem için %84, levofloksasin için %69, meropenem için %88, piperasilin-tazobaktam için %91 ve tobramisin için %89 olarak bulunmuştur (13).

### ACINETOBACTER BAUMANNII

Asinetobakter genusunda bugüne kadar 33 tür tanımlanmış olup, antibiyotiklere en fazla direnç oluşturan ve insan infeksiyonlarında en sık izole edilen tür *A. baumannii*'dir (izole edilen türlerin %90'dan fazlasını oluşturur). Toprak ve sulara yaygın olarak bulunan, çevre koşullarına son derece dayanıklı nonfermentatif gram-negatif bir kokobasildir. Bakteri, sağlıklı bireylerde kommensal olarak bulunur ve toplum kökenli infeksiyonlardan izole edilmesi çok nadirdir. Hastane kaynaklı olarak özellikle yoğun bakımlarda ve özellikle bağışıklığı baskılanmış, alta yatan hastalığı olan, invaziv girişim yapılan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanmış hastalarda; pnömoni, üriner sistem infeksiyonu, cilt infeksiyonları, menenjit, peritonit ve sıklıkla kan dolaşımı infeksiyonlarına neden olur. *A. baumannii*'nin biyofilm oluşturabilmesi bakteriyi antibiyotiklere karşı koruyabilmektedir (37).

Hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen asinetobakter türlerinde en sık görülen direnç mekanizmaları beta-laktamazlar ve hücre duvarındaki efluks pompa sistemidir. Ayrıca; *gyrA* ve *parC* genlerindeki mutasyonlar sayesinde kinolonlara ve aminoglikozitlere de direnç geliştirebilir (38).

*P. aeruginosa*'nın aksine bu bakteride çeşitli antibiyotik gruplarına karşı intrensek direnç bulun-

madığından; bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye ve bazen birimden birime direnç oranları belirgin derecede farklılık gösterebilir. Bazen belli bir klon içinde bile antibiyotik duyarlılıkları farklı saptanabilir.

*A. baumannii*, cansız ortamda uzun süre yaşayabilmesi ve bulaşıcılığı nedeniyle hastaneler ve birimler arasında yayılım gösterebilir. Örneğin; İtalya'da 11 farklı yoğun bakım birimini kapsayan bir çalışmada, izole edilen *A. baumannii* kökenlerinin %95.6'sının aynı klona ait olduğu ve %60.5'inin imipeneme yüksek düzeyde direnç gösterdiği saptanmıştır (39).

Türkiye'de 13 yoğun bakım ünitesinin dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada 2002-2005 yılları arasında ventilatörle ilişkili pnömoni ve santal venöz kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarında etken olarak birinci sırada saptanmıştır (sırasıyla %29.2 ve %23.2). Dizbay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakım ünitelerinde en sık saptanan hastane infeksiyonu etkeni asinetobakter türleri olmuştur (40). Akalın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, nozokomiyal pnömoni etkenleri arasında %24 ile en sık saptanan etken olarak bulunmuştur (41). Bunların ötesinde; *A. baumannii*, son zamanlarda çoğul direnç nedeniyle sıklıkla gündeme gelmekte olup, tüm dünyada, tedavisi en güç yapılan bakterilerden birisi haline gelmiştir (42).

ABD'de MYSTIC sürveyansı çerçevesinde izole edilen 125 *A. baumannii* suşunun duyarlılık oranları; sefepim için %64, seftazidim için %61, siprofloksasin için %60, gentamisin için %72, imipe-



**Tablo 3. *Acinetobacter baumannii*'nin çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları (%)\***

Seftriakson	Seftazidim	Sefepim	İmipenem	Sef-Sulb	Pip-Tazo	Sipro	Tobramisin
95	83	78	52	41	79		
90	83	71	33		84	78	44
			56	52			

\* Birinci satır 20, ikinci satır 21, üçüncü satır 34 no'lu kaynaklardan alınmıştır.

Sef-Sulb: Sefaperazon-Sulbaktam, Pip-Tazo: Piperasilin-Tazobaktam, Sipro: Siprofloksasin.

nem için %92, levofloksasin için %62, meropenem için %86, piperasilin-tazobaktam için %59 ve tobramisin için %92 olarak bulunmuştur (13). Falagas ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analizde, çoklu dirençli *A. baumannii* suşlarının %3.5'i fosfamisine duyarlı bulunmuştur (33).

Ülkemizde yapılan ve hastane kökenli gram-negatif bakterilerde antibiyotik direncini irdeleyen çok merkezli çalışmalarda; *A. baumannii*'nin çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı geriye dönük çalışmada ise, 2002-2006 yılları arasında yayınlanan makalelerde *A. baumannii* kökenlerinde en düşük ve en yüksek duyarlılık oranları; imipenem için %38-72, meropenem için %40-77, sefoperazon-sulbaktam için %44-55, seftazidim için %5-40, ampisilin-sulbaktam için %15-59, amikasin için %14-98 ve sefepim için %5-38 bulunmuştur (43).

Sonuç olarak; özellikle hastane ortamında gram-negatif bakterilerdeki direnç gelişimi git-tikçe artan bir sorun olarak devam etmektedir. GSBL ve karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* ailesi bakteriler, çoğul dirençli asinetobakter türleri ve çoğul dirençli *P. aeruginosa*; bu sorunda anahtar rol oynayan en önemli gram-negatif bakterilerdir. Her kullanıma giren antibiyotiğin, direnç gelişimi nedeniyle kısa sürede adeta kullanılamaz hale geldiği günümüzde; infeksiyon kontrol önlemlerinin ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarının son derece önem taşıdığı bilinmesi gerekir. Bu bakterilerle ilgili sürveyans, geri bildirim ve infeksiyon kontrol çalışmalarının ciddi bir şekilde sürdürülmesi yanında sağlık

personeli ile idari birimler arasında iş birliği yapılması; sorunun kontrol altına alınabilmesi (belki de ortadan kaldırılabilmesi) açısından son derece önemlidir.

### KAYNAKLAR

1. 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.
2. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, et al. *Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy.* *Ann Intern Med* 1991;115:585-90.
3. Quenaan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:440-58.
4. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol* 2007;2:501-12.
5. Ikonomidis A, Tokatlidou D, Kristo I, Sofianou D, Tsakris A, Montzana P, et al. Outbreaks in distinct regions due to a single *Klebsiella pneumoniae* clone carrying a bla<sub>VM-1</sub> metallo-beta-lactamase gene. *J Clin Microbiol* 2005;43:5344-7.
6. Gülmez D, Woodford N, Palepou MF, Mushtaq S, Metan G, Yakupogullari Y, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:523-6.
7. Carrër A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2950-4.
8. Slama TG. Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay. *Critical Care* 2008;12(Suppl 4):S4.
9. Gur D, Hascelik G, Aydin N, Telli M, Gultekin M, Ogulnc D, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother* 2009;21:383-9.
10. Livermore DM, Hawkey PM. CTX-M: changing the face of ESBLs in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:451-4.



11. Mena A, Plasencia V, García L, Hidalgo O, Ayestarán JI, Alberti S, et al. Characterization of a large outbreak by CTX-M-1-producing *Klebsiella pneumoniae* and mechanisms leading to in vivo carbapenem resistance development. *J Clin Microbiol* 2006;44:2831-7.
12. Bradford PA, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30  $\beta$ -lactamases in New York City. *Clin Infect Dis* 2004;39:55-60.
13. Nicasio AM, Kuti JL, Nicolau DP. The current state of multidrug-resistant gram-negative bacilli in North America. *Pharmacotherapy* 2008;28:235-49.
14. Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1226-32.
15. Nordmann, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-36.
16. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1151-61.
17. Woodford N, Tierno Jr PM, Young K, Tysall L, Palepou MF, Ward E, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York medical center. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4793-9.
18. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* 2005;165:1430-5.
19. Marchaim D, Navon-Venzia S, Schwaber MJ, Carmeli Y. Isolation of imipenem-resistant *Enterobacter* species; emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology and outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1413-8.
20. Gur D, Gulay Z, Akan OA, Aktas Z, Kayacan CB, Cakici O, et al. Resistance to newer beta-lactams and related ESBL types in gram-negative nosocomial isolates in Turkish hospitals: results of the multicentre HITIT study. *Mikrobiyol Bul* 2008;42:537-44.
21. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, Kurt H, Ozturk R, Ulu-soy S, et al. Turkish MYSTIC Study Group. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey-a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. *J Chemother* 2007;19:650-7.
22. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem* 2009;78:119-46.
23. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units. Implications for Fluoroquinolone Use. *JAMA* 2003;289:885-8.
24. McGowan JE. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Infect Control* 2006;34:29-37.
25. Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med* 1999;20:303-16.
26. Miliani K, L'Heriteau F, Lacave L, Carbonne A, Astagneau P. Imipenem and ciprofloxacin consumption are risk factors for selection of resistant *Pseudomonas aeruginosa*: results of a multicentre observational study in French hospitals. 20<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Abstract: P1636. 10-13 April 2010. Vienna, Austria.
27. 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;43:1379-82.
28. Hancock REW. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 1989;27(Suppl 1):S93-9.
29. Livermore DM. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:247-50.
30. Agodi A, Auxilia F, Barchitta M, Iatta R, Masia MD, Montagna MT, et al. An integrated approach to control ICU-associated infections focusing on antimicrobial consumption and resistance rates. 20<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Abstract: R2267. 10-13 April 2010. Vienna, Austria.
31. Erdem I, Ozgultekin A, Sengoz Inan A, Dincer E, Turan G, Ceran N, et al. Incidence, etiology, and antibiotic resistance patterns of gram-negative microorganisms isolated from patients with ventilator-associated pneumonia in a medical-surgical intensive care unit of a teaching hospital in Istanbul, Turkey (2004-2006). *Jpn J Infect Dis* 2008;61:339-42.
32. Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, Kassir N, Chastre J, Gilbert C. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 2002;34:1047-54.
33. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:111-20.
34. Gür D, Gülay Z. Gram-negatif hastane izolatlarında antibiyotiklere direnç. HITIT-2 sürveyans çalışmasının sonuçları. 14. Türk Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. POS-15, Antalya, 2009.
35. Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arikian OA, Özgültekin A, Yalcin AN, Koksali I, et al.; Turkish Branch of INICC. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect* 2007;65:251-7.





36. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2009. Stockholm: ECDC; 2010.
37. Tomaras AP, Dorsey CW, Edelman RE, Actis LA. Attachment to and biofilm formation on antibiotic surfaces by *A. baumannii*: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system. *Microbiology* 2003;149:3473-84.
38. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006;43:49-56.
39. D'Arezzo S, Principe L, Capone A, Petrosillo N, Petrucca A, Visca P. Changing carbapenemase gene pattern in an epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* lineage causing multiple outbreaks in central Italy. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:54-61.
40. Dizbay M, Altunçekiç A, Kanat ÖD. Anestezi-reanimasyon ve nöroloji yoğun bakım ünitelerinde gelişen nozokomial enfeksiyonlar: İki yılın değerlendirilmesi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2007;4:252-7
41. Akalın H, Özakın C, Kahveci F, Sütçü Ş, Helvacı S, Gedikoğlu S ve ark. Hastane kökenli pnömoniler. *FLORA* 1999;4:253-7
42. Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant gram-negative infections. *Drugs* 2009;69:1879-96.
43. Yılmaz E, Kazak E, Akalın H. Ülkemizden 2002-2006 yılları arasında bildirilen *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde antibiyotik direnci. *KLİMİK* 2007;20:13-36

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Prof. Dr. Bülent BEŞİRBELLİOĞLU

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

06018 Etilik, Ankara-Türkiye

E-posta: bbesirbellioglu@yahoo.com

