

YOĞUN BAKIMDA GRAM NEGATİF BAKTERİ SORUNU

Dilek ARMAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
darman@gazi.edu.tr

ÖZET

Yoğun Bakım Ünitelerinde Gram negatif bakteriler, hem sıklıkları hem oluşturdukları enfeksiyonların ağırlığı ve hem de yüksek direnç oranları ve direnç mekanizmaları nedeni ile çoğu zaman bir veya iki ile sınırlı olan tedavi alternatifleri nedeni ile sorun oluşturmaktadır. Tedavi seçeneğinin olmadığı olguların giderek artan sıklıkta görülmesi konu ile ilgili endişeleri artırmaktadır.

Anahtar sözcükler: antibakteriyel ilaç direnci, Gram negatif bakteri, yoğun bakım

SUMMARY

Challenges with Gram Negative Bacteria in Intensive Care Unit

Gram negative bacterial infections pose a major therapeutic problem in intensive care units both with their high prevalence and increasing antimicrobial resistance rates and mechanisms. In many instances only one or two therapeutic options are available and increasing number of infections with no treatment option is alarming.

Keywords: antibacterial drug resistance, Gram negative bacteria, intensive care

Günümüzde Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) gelişen enfeksiyonların önemli bir kısmından Gram negatif bakterilerin sorumlu olduğu bilinmektedir. Sık karşılaşılan enfeksiyon etkenleri ve direnç özellikleri bölgeler, hastaneler, hatta aynı hastane içindeki farklı yoğun bakım ünitelerinde farklılık göstermektedir. Bu konudaki detaylı ilk bilgileri EPIC çalışmasından edindiğimizi söylemek mümkündür. Avrupa'da 17 ülkeden 1417 yoğun bakımda gerçekleştirilen nokta prevalans çalışmasında hastaların % 20'sinde yoğun bakımda gelişmiş enfeksiyon saptanmıştır⁽⁴⁹⁾. Bu enfeksiyonların % 34.4'ünü Gram negatif enterik çomaklar, % 27.7'sini *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere önemli kısmında Gram negatif bakterilerin etken olduğu dikkati çekmektedir. Enfeksiyonun geliştiği vücut bölgesine göre farklılık saptanmakla birlikte Esen ve Leblebicioğlu⁽⁸⁾'nin çalışmasında en sık saptanan etkenler ise *P.aeruginosa* (% 20.8), *Staphylococcus aureus* (% 18.2), *Acinetobacter* spp. (% 18.2) ve *Klebsiella* spp. (% 16.1) olmuştur. İnan ve ark.⁽²¹⁾'nin ger-

çekleştirdikleri çalışmada da ilk sıraları *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. oluşturmak üzere Yoğun Bakım'da gelişen enfeksiyonların % 65'inde Gram negatif bakterilerin etken olduğu saptanmıştır.

Antimikrobiyal direnç problemi

Gram negatif bakterilerin sıklığı yanısıra artan direnç oranları, yoğun bakımlarda önemli problem oluşturmaktadır. Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda saptanan etkenler için ortak özellik hastanenin diğer kısımları ile karşılaştırıldıklarında genel olarak daha yüksek direnç oranlarının söz konusu olmasıdır^(8,29,35,49). Günümüzde yaşanan direnç problemi nedeni ile konu ile ilgili terminoloji giderek gelişmekte, ≥ 3 grup antibiyotiğe dirençli patojeni ifade etmek için çok ilaca dirençli (Multiple drug resistant; MDR), tüm antibiyotiklere dirençli patojenler için panrezistan (PDR) tanımları yaygın olarak kullanılır hale gelmektedir. Ayrıca her bir hastanın dirençli mikroorganizma ile enfeksiyon riskini ifade için direnç dansitesi

veya direnç yükü (dirençli izolat sayısı/1000 hasta yatış günü) ve tedavi alternatiflerinin ifadesi olarak TA90 (treatment alternative 90; izolatların \geq % 90'ının duyarlı olduğu tedavi alternatifi) tanımları kullanılır olmuştur⁽¹⁴⁾.

Pek çok YBÜ'de sıklığı giderek artan *P.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi çok ilaca dirençli mikroorganizmalar tedavide, özellikle de ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), sepsis gibi ampirik tedavinin mutlaka gerektiği olgularda en önemli problemleri oluşturmaktadır⁽³¹⁾. Amerika Ulusal Nosokomial Enfeksiyon Surveyans (National Nosocomial Surveillance; NNIS) verilerine göre 1998-2003 yılları arasında YBÜ izolatu mikroorganizmalar arasında 3. kuşak sefalosporinlere dirençli *K.pneumoniae* ve imipenem dirençli *P.aeruginosa* sıklığı yaklaşık % 20, kinolon veya 3. kuşak sefalosporinlere dirençli *P.aeruginosa* ve 3. kuşak sefalosporinlere dirençli *Enterobacter* spp. yaklaşık % 30 artmış, bu artış 2002-2003 yılları arasında imipenem dirençli *P.aeruginosa* için % 47'ye ulaşmıştır⁽³⁹⁾. Kanada'da YBÜ izolatları arasında *P.aeruginosa*'da çok ilaca direnç % 12.7 suşta saptanmıştır⁽⁵⁴⁾.

Avrupa'da elde edilen sonuçlar da hem *Enterobacteriaceae*'de ve hem de *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.'da endişe verecek düzeyde direnç artışı olduğunu göstermektedir. 2005 yılında izole edilen invazif *P.aeruginosa* suşlarının % 7.4'ünün 5 grup (piperasilin-tazobaktam, üçüncü kuşak sefalosporin, karbapenem, aminoglikozit, florokinolon) antibiyotige dirençli olduğu; *Acinetobacter* suşlarında karbapenem ve kolistin dışında kalan antibiyotiklere duyarlılığın $<$ % 50 olduğu saptanmıştır⁽⁴⁵⁾.

Ülkemizde 12 hastanede 13 YBÜ'de gerçekleştirilen nokta prevalans çalışmasında Yoğun Bakım'da gelişen enfeksiyon etkeni *Enterobacteriaceae*'de 3. kuşak sefalosporin direnci yaklaşık % 50, piperasilin-tazobaktam direnci % 30 oranında; *P.aeruginosa* suşlarında seftazidim ve florokinolon direnci yaklaşık % 50, piperasilin-tazobaktam % 30 ve imipenem direnci % 38 oranında saptanmıştır⁽²⁷⁾. Avrupa ve Amerika'ya göre oldukça yüksek olan bu direnç oranları sonucunda ülkemizde, bazı doğu Avrupa ülkelerinde de olduğu gibi tedavi alternatifinin söz konusu olmadığı Gram negatif

bakteri enfeksiyonları ile karşılaşabilmekteyiz⁽¹⁴⁾.

Uygun antimikrobiyal tedavi ve mortalite

Geçtiğimiz son on yılda yapılan pek çok araştırma, erken dönemde ve uygun başlanan tedavinin sonuç üzerine olan etkisini göstermektedir.

Luna ve ark.⁽³²⁾ VİP olgularında başlangıçta uygun antibiyotik tedavisi ile % 38 olan mortalitenin uygun olmayan tedavi ile % 91'e yükseldiğini ve mikrobiyolojik tetkikler sonuçlandıktan sonra tedavinin uygun hale getirilmesinin de yeterli olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmadaki uygun olmayan tedavi başlanan olgularda çoğunlukla *Acinetobacter* spp., *K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* gibi dirençli Gram negatif bakterilerin etken olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada, Rello ve ark.⁽⁴²⁾ VİP olgularında başlangıçta uygun olmayan tedavi başlanmasının mortaliteyi en az % 20 artırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmadaki mortal sonlanan olguların çoğunun geç başlangıçlı pnömoni olguları ve en sık izole edilen patojenin de *P.aeruginosa* olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmaların ardından Kollef ve Ward.⁽²⁵⁾ etken patojenin dirençli olduğu belirlenen olgularda % 56.8 oranı ile duyarlı patojen enfeksiyonuna göre mortalitenin $>$ % 20 arttığını bildirmişlerdir.

Benzer sonuçlar bakteriyemi ve sepsis için de değişik araştırmacılar tarafından elde edilmiştir. Ibrahim ve ark.⁽¹⁹⁾ kan dolaşımı enfeksiyonlarında uygun olmayan ve uygun tedavi ile saptanan mortalite oranlarını sırası ile % 61.9 ve % 28.4 olarak saptamışlardır.

Harbarth ve ark.⁽¹⁶⁾ çok merkezli çalışma verilerini değerlendirerek uygun olmayan tedavinin mortaliteyi % 15 oranında artırdığını ve uygun olmayan antibiyotik tedavisinin söz konusu olduğu olgularda en sık etkenlerin *P.aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp., metisiline dirençli *S.aureus* ve enterokoklar olduğunu saptamışlardır. Cheol-In Kang ve ark.⁽²³⁾ da dirençli Gram negatif bakterilere bağlı bakteriyemilerde % 52.8 oranında başlangıç tedavisinin uygun olmadığını, *P.aeruginosa*'nın uygun olmayan tedavi için risk oluşturduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, bu çalışmada uygun olmayan tedavi ile mortalitenin anlamlı olarak arttığı ($p = 0.049$) ve hatta bunun

bağımsız risk faktörü ($p = 0.030$) olduğu saptanmıştır.

Görüldüğü gibi uygun olmayan tedavi nedenini çoğu zaman dirençli mikroorganizmalar, bunların da çoğunluğunu Gram negatif patojenler oluşturmaktadır.

Gram negatif bakterilerde çok ilaca direncin ortaya çıkışı

Gram negatif bakterilerde direnç gelişimi dört mekanizma ile söz konusu olmaktadır: İnaktivasyon, hedef modifikasyonu, permeabilite azalması-kaybı ve efluks pompaları. Günümüzde tek tek direnç mekanizmalarından daha fazla, çok ilaca direnç gelişiminin mekanizmaları önem taşımaktadır.

Çok ilaca direnç gelişimi bakterilerin başlıca iki özelliği ile ilişkilidir⁽⁴³⁾:

- Diğer mikroorganizmalardan kaynaklanabilecek direnç determinantlarının bakteriyeye ulaşması ve ekspresyonu.
- Edinsel mekanizmalarla ekspresyon edilen direnç düzeyini artırabilecek intrinsik mekanizmaların devreye sokulabilmesi.

Bakterinin canlılığını sürdürmesi için esas olan periplazmik aralığın kontrolüdür ve bakteri bunu spesifik ve nonspesifik mekanizmalarla gerçekleştirir⁽⁴³⁾.

Nonspesifik mekanizmalar (Porin ve efluks pompaları): Pek çok çözünür madde bakteri hücresi içine porin adı verilen protein kanalları kullanarak girer⁽³⁸⁾. Porinler arasında farklılıklar söz konusudur ve bazı porinlerden madde daha hızlı geçer. Porinlerden geçiş hızı dış membran permeabilitesinin belirleyicisidir. *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* dış membranı en az geçirgen olan patojenlerdendir, bu nedenle antibiyotikli ortamlarda da varlığını sürdürme kapasiteleri yüksektir. Ayrıca uygun koşullarda bakteri dış membran porinlerin ekspresyonunu azaltarak geçirgenliği daha da azaltabilir. *P.aeruginosa*'da saptanan imipenem direnci bunun iyi bir örneğidir⁽³⁰⁾. Buna karşın *Escherichia coli*, nispeten geçirgen bir dış membrana sahiptir. Diğer yandan porinlerdeki azalma antibiyotiklerin bulunmadığı ortamlarda bakteriler için dezavantaj oluşturur. Bu durum da antibiyotik baskısının söz konusu olmadığı durumlar-

da porin mutantlarının daha az sıklıkla görülmesi bulgusu ile uyumlu bir durumdur.

Periplazmik alanın kontrolü için bakterinin kullandığı bir diğer mekanizma da efluks pompalarıdır. Efluks pompaları hücreden toksik maddelerin atılımını sağlayan transport proteinleridir. Aynı zamanda çok sayıda ilacın atılımını da sağlayabilir. Direnç-nodülasyon-bölünme (resistance-nodulation-cell division; RND) pompaları en sık saptananıdır ve dış membranda, sitoplazmik membranda ve bunları birbirine bağlayan olmak üzere 3 kısımdan oluşur⁽⁵³⁾. Bu pompaların da periplazmik aralığa açılan bir ağız bulunur ve periplazmik aralıktaki bileşikler dışarı atar⁽³⁶⁾. Bu nedenle beta-laktam antibiyotiklere karşı dirençte rol oynar.

Spesifik mekanizmalar (Beta-laktamaz):

Gram negatif bakterilerin ürettiği beta-laktamazlar dış ortama değil periplazmik aralığa salınır. Ayrıca Gram negatif bakterinin beta-laktamaz ekspresyonunu artırabilme yeteneği zayıf etkili beta-laktamazların dahi klinik olarak anlamlı direnç gelişimi ile sonuçlanabilmesini sağlar⁽³⁰⁾. Beta-laktamaz ile birlikte porin kaybı veya RND pompa aktivasyonu ile birleştiğinde direnç daha belirgin hal alır. Spesifik mekanizmalar içinde hedef mutasyonu da klinikte özellikle kinolon direncinde rol oynar.

Çok ilaca dirençli bakteriler

Klebsiella spp.: Sıklıkla karşılaşılan *K.pneumoniae*, daha az oranda da *Klebsiella oxytoca*'dır. Enterik Gram negatif çomaklar olarak üriner infeksiyon, peritonit, kolanjit ve intra-abdominal infeksiyonlarda etken olarak saptanırlar. Ayrıca yoğun bakım hastasında boğaz ve ciltte kolonize olarak kateter ilişkili bakteriyemi ya da pnömoni etkeni de olabilirler⁽²⁹⁾. *K.pneumoniae* kolonizasyonu ve infeksiyon gelişimi için önceki antibiyotik kullanımı, hastanede yatış süresi ve invazif girişimler gibi pek çok nozokomial patojen için ortak olan risk faktörleri söz konusudur⁽²⁹⁾.

K.pneumoniae kromozom tarafından kodlanan bir beta-laktamaz salar. Bu yapısal olarak salınan bir penisilinazdır ve sefalosporinlere etkisi zayıftır⁽¹³⁾. Bu nedenle sadece kromozomal beta-laktamaz geninin modifikasyonu ile kolay-

ca sefalosporin direnci geliştirmez. Ancak *K.pneumoniae* genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) yapımının sonradan eklenmesiyle sefalosporin direnci geliştirir⁽²⁾. GSBL yapımı transfer olabilen plazmidler üzerinde bulunan genler tarafından kodlanır ve *K.pneumoniae*'nin yapısına plasmid eklenmesine özel bir yatkınlığı söz konusudur. Diğer yandan GSBL aktivitesi sağlayan plazmidlerin stabilitesi ve persistans olasılığı yüksektir⁽²⁹⁾. Bu plazmidler aynı zamanda trimetoprim-sulfametoksazol, tetrasiklin, aminoglikozit ve kinolon gibi çok sayıda antibiyotige dirençten sorumlu genleri birarada taşıyabilir^(22,29). Ek olarak plasmid aracılı AmpC üretimi de söz konusu olabilir⁽²⁹⁾. *K.pneumoniae*'nin RND efluks pompalarını ne ölçüde kullandığı tam olarak bilinmemektedir ancak direnç amplifikasyonunda porin kaybı sık karşılaşılan bir mekanizmadır. GSBL salan suşlarda bir veya daha fazla porin kaybı bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Ayrıca GSBL genlerinin bilinen salınımı artırıcı mutasyonlar için de promotör olduğu gösterilmiştir. GSBL salan *K.pneumoniae* suşları çok sayıda farklı beta-laktamaz üreterek periplazmik aralıktaki miktarı artırır⁽⁹⁾. Bu durumun önemli bir sonucu beta-laktamaz inhibitörlerinin etkisiz kalmasıdır. Sonuç olarak, pek çok çalışmada saptandığı gibi GSBL pozitif *K.pneumoniae* suşları aynı zamanda inhibitör kombinasyonlarına da dirençli olabilir⁽⁴⁴⁾. Ayrıca plasmid aracılı AmpC beta-laktamaz da söz konusu olabilir⁽¹³⁾. Uzun bir zamandır çok ilaca dirençli *K.pneumoniae* suşlarında güvenle kullanılan karbapenemlere dirençli suşlar da dünyada farklı bölgelerde saptanmış olmuştur⁽⁴⁶⁾. Bu suşlar *K.pneumoniae* karbapenemazı (KPC) adı verilen bir beta-laktamaz üretmektedir ve tüm beta-laktamlara ve sıklıkla florokinolonlara da dirençlidir⁽³⁾.

Avrupa YBÜ'de izole edilen *Klebsiella* suşlarının en az % 25'i GSBL pozitifdir⁽¹⁾. Bu suşlar ile gelişen infeksiyonların tedavi seçenekleri arasında, çoğunlukla karbapenemler ve bazı seçilmiş, in-vitro duyarlı olduğu saptanan suşlarla gelişen üriner infeksiyonlarda beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri yer alır. İnhibitörlü kombinasyonlara da Avrupa YBÜ'de % 64 gibi yüksek direnç oranları saptanmış olup, üriner infeksiyon dışında tek başına kullanımları ile tedavi başarısı sağlanamayabilir⁽¹⁾. Karbapenem-

lere dirençli *K.pneumoniae* suşları henüz çok yaygın olmasa da, bu ajanlara da dirençli suşlarda tedavi seçenekleri çoğu zaman kolistin ve tigesiklin ile sınırlı kalmaktadır^(4,41).

Enterobacter spp.: Ondört enterobakter türü arasında YBÜ'de en sık görülenler *Enterobacter aerogenes* ve *Enterobacter cloacae*'dir ve bakteriyemi, cerrahi alan infeksiyonu ve üriner infeksiyon dahil çeşitli infeksiyonlara neden olurlar. En sık saptanan risk faktörü önceki antibiyotik kullanımudur. Neden olduğu infeksiyonlar çoğu zaman kronik kolonizasyon ile ilişkili endojen floradan kaynaklanan infeksiyonlardır.

Tüm enterobakter türleri AmpC olarak bilinen, geniş spektrumlu penisilinleri, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı parçalayan, inhibitörlere dirençli, kromozomal, indüklenebilir bir beta-laktamaz üretir. AmpC ekspresyonu normalde kompleks bir kontrol mekanizması ile baskılanır ve fazla miktarda üretilmez. Antibiyotiklerle karşılaşma sonucu bu kontrol ortadan kalkıp AmpC üretimine neden olursa da bu çoğu zaman tedavi başarısızlığına neden olmaz. Ancak infekte eden bakteri popülasyonu arasında kontrol mekanizmasındaki değişim sonucu devamlı yüksek miktarlarda AmpC salan dirençli subpopülasyon bulunur. Bu suşlarla gelişen infeksiyonların geniş spektrumlu penisilin veya sefalosporinlerle tedavisi dirençli, dereprese mutantların seçilmesine ve tedavi başarısızlığına neden olur⁽⁴⁾. Mutant suşlara etkili antibiyotikler 4. kuşak sefalosporin sefepim ve karbapenemlerdir. Ancak nadir de olsa yüksek AmpC üretimi beraberinde porin kaybı ile karbapenem direnci söz konusu olabilir. Enterobakter türlerinde AmpC'nin yanısıra, plasmid aracılı GSBL'ler de saptanabilir. Bu durumda diğer antibiyotik sınıflarına da direnç söz konusu olacaktır

Diğer, yüksek miktarda AmpC üreten subpopülasyonlarından söz edilebilecek bakteriler arasında *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* ve indol pozitif *Proteus* spp. sayılabilir.

Pseudomonas aeruginosa: *P.aeruginosa*, üremek için minimal koşulları yeterli bulan, değişik fizik koşullarda çoğalabilen, bu nedenle de hastanede dezenfektan ve antiseptikler dahil

nemli pek çok ortamda saptanabilen bir mikroorganizmadır. Tüm bakteriler içinde direnç geliştirmek için çeşitli mekanizmalarla en fazla donanımı olan mikroorganizmadır. Dış membran porinlerinin yavaş olması periplazmik aralığa ulaşan antimikrobiyal miktarının azalmasına neden olur. Ayrıca porin kaybı söz konusu olabilir. Antibiyotikleri dışarı atan yedisi iyi tanımlanmış olmak üzere muhtemelen 12 ayrı RND pompası söz konusudur⁽⁵⁰⁾. İndüklenebilir sefalosporinaz üretir ve ayrıca çok sayıda beta-laktamaz ve aminoglikozid modifiye edici enzim de yapısına eklenebilir. *P.aeruginosa* karbapenemleri hidrolize eden metallo-beta-laktamaz da salabilir⁽⁴⁰⁾. Bu suşlar çoğunlukla tüm beta-laktamlara dirençli, nadiren aztreonama duyarlıdır. Çoğu zaman, *P.aeruginosa*'da saptanan çok ilaç direnç, çeşitli mekanizmaların birarada bulunması ile ilişkilidir. YBÜ'de, tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* salgınları bildirilmiştir⁽⁷⁾.

P.aeruginosa, hem endojen flora kaynaklı, hem de eksojen bulaş sonucu çok çeşitli infeksiyonlara ya da çapraz bulaş sonucu salgınlara neden olabilir. Genel olarak ciddi psödomonal infeksiyonların mortalitesinin diğer nozokomial patojenlere göre daha yüksek olduğu kabul edilir. Kullanılan antimikrobiyal ajana karşı tedavi sırasında direnç gelişimi \geq % 10 olguda söz konusudur ve en sık imipenem ile ve daha az oranlarda seftazidim, piperasilin ve siprofloksasin ile tedavide saptanır⁽⁵⁾. İmipenemin OprD kaybına bağlı dirençli mutant seçiminde etkisi bilinmektedir. Bu suşlar imipeneme dirençli, meropeneme orta duyarlıdır. Ayrıca bu suşların klonal olarak ilişkili olmadıkları saptanmış, bu da tekrarlayan direnç seçimleri olduğu yorumunu getirmiştir⁽²⁹⁾.

***Acinetobacter baumannii*:** *Acinetobacter* spp. hastane personeli cildinden en sık izole edilen mikroorganizmalardandır ve pek çok çevre yüzeyinde bulunabildiği gösterilmiştir. Çevre yüzeylerde, partikül ve tozda dahi günlerce varlığını sürdürebilir. Bazı suşlar sabun ve dezenfektanlara da tolerandır⁽²⁹⁾. Hastane kısımlarındaki yayılımı çoğu zaman eksojen bulaş ile ilişkilendirilmiştir.

A.baumannii pek çok açıdan, özellikle de

direnç artırılmasına ilişkin intrinsik mekanizmaları nedeni ile, *P.aeruginosa* ile benzerlik gösterir. Porinleri yavaştır ve porin kaybı da sık rastlanan direnç mekanizmalarındandır⁽³⁷⁾. RND tipi iki adet efluks pompası gösterilmiştir, ancak bu pompaların spektrumu oldukça geniştir^(6,33). İki ayrı kromozomal beta-laktamaz üretir; bunlardan biri geniş spektrumlu sefalosporinleri, diğeri ise karbapenemleri parçalar⁽¹⁷⁾. Plazmid aracılı beta-laktamazlar ve beraberinde kinolon ve aminoglikozit direnci söz konusu olabilir. Yapısına eklenen beta-laktamazlar da karbapenem direncini artırabilir⁽¹⁸⁾. Ancak klinikte saptanan dirençten çoğu zaman hedef mutasyonu ve porin kaybı sorumlu tutulmakta, bu ikisi birarada bulunduğu karbapenem dahil çok sayıda antibiyotiğe direnç doz konusu olmaktadır.

Dünyada çok sayıda YBÜ'de *A.baumannii* salgınları bildirilmiştir. Ventilatör ilişkili pnömoni, yara infeksiyonları ve kan dolaşımı infeksiyonları en sık görülen olgulardır^(10,12,26). Salgın suşları karbapenem de dahil çok sayıda antibiyotiğe dirençli suşlardır.

P.aeruginosa veya *A.baumannii* infeksiyonlarında tedavi, olağan duyarlılık paternlerinde de problemlidir. Tedavi başlangıcında duyarlı görünen bakteri tedavi sonlanmadan dirençli hale gelebilir. Bu korku nedeni ile direncin önlenirliği kesin olmasa da kombinasyon tedavileri seçilir. Çok ilaca dirençli suşlarla gelişen infeksiyonlarda ise tedavi daha büyük sorun oluşturur ve hekim sık kullanılan antibiyotikler veya in-vitro kısmen etkisi gösterilebilmiş ajanlar ya da toksik seçenekler arasında seçim yapmak durumunda kalır. Diğer yandan giderek artan oranda hiç bir tedavi seçeneği olmayan mikroorganizmalarla karşı karşıya kalınmaktadır. Bu koşulda çoğu zaman etkili seçenek yine polimiksin B ve kolistin olmaktadır. Geçmişte renal ve nörotoksik etkileri nedeni ile kullanımdan uzaklaşan bu peptid antibiyotikler yaşanan direnç problemleri nedeni ile yeniden kullanım alanı bulmuştur. Ancak bu ajanlarla klinik deneyimler sınırlı olup, veriler çoğunlukla kontrolsüz, retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir.

Polimiksin B'nin klinik etkinliğinin değerlendirildiği yakın tarihli bir çalışmada Sobieszczyk ve ark,⁽⁴⁷⁾ 16'sında *A.baumannii*'nin,

12'sinde *Paeruginosa*'nın ve 1'inde *Alcaligenes xylosoxidans*'ın etken olduğu 29 solunum yolu infeksiyonunda ikinci bir antibiyotikle birlikte uygulamışlar ve tedavi sonu kabul edilebilir yanıt oranını % 76 (22/29) olarak bildirmişlerdir. Bir olguda belirgin nefrotoksisite görülmüştür.

Kolistin etkinliğinin araştırıldığı yakın tarihli üç retrospektif çalışma ciddi Gram negatif infeksiyonlarda gerçekleştirilmiştir^(11,24,34). Garnacho-Montero ve ark.⁽¹¹⁾'nin çalışmasında *A.baumannii*'nin etken olduğu ventilator ilişkili pnömoni olgularından 21'inde kolistin, 14 olguda ise imipenemli kombinasyonlar ile tedavi uygulanan 35 olgu yer almış; her iki tedavi kolunda % 57 klinik başarı ve benzer nefrotoksisite saptanmıştır. Markou ve ark.⁽³⁴⁾, 20'si *P.aeruginosa*'ya, 6'sı *A.baumannii*'ye bağlı sepsis olgularında kolistin etkinliğini değerlendirmiş ve 17/26 olguda ateşin gerilediğini ve vital bulgulara iyileşme saptandığını bildirmişlerdir. Ciddi nefrotoksisite < % 10 olarak saptanmıştır. Kasiakou ve ark.⁽²⁴⁾, 50 hastada gelişen çoğunluğu pulmoner veya dolaşım infeksiyonu olmak üzere 54 episodda kolistin etkinliğini değerlendirmişlerdir. 27'sinde *A.baumannii*, 21'inde *P.aeruginosa* ve 2'sinde *K.pneumoniae*'nin etken olduğu olgularda kolistin 1 veya 2 antibiyotik ile kombine olarak uygulanmıştır. Klinik yanıt 36/54 (% 66.7) olarak belirlenmiş ve % 8 olguda renal yetmezlik gelişmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu ciddi infeksiyonlarda kolistinin kullanılabilirliğini, önceden düşünüldüğü kadar toksik etkileri olmadığını göstermektedir. Kısıtlılığın söz konusu olduğu bir başka nokta da optimum klinik etkinliğin anlaşılabilmesi için gereken farmakodinamik bilgilerin olmamasıdır. Az sayıdaki çalışma kolistin ve polimiksinin *P.aeruginosa*'ya etkisinin konsantrasyona bağlı olduğunu; en önemli parametrenin AUC/MİK olduğunu ve devamlı uygulama ile direnç gelişebileceğini göstermektedir^(28,51).

Tigesiklin de ciddi *A.baumannii* infeksiyonlarında bir seçenek olarak düşünülebilir. İn-vitro etkisi gösterilmiş olmakla birlikte klinik veri henüz yeterli değildir.

Yeni antibiyotik seçeneklerinin olmaması

Tedavi gerektiren Gram negatif bakterile-

rin çoğunun halen mevcut antibiyotiklere duyarlı olması nedeni ile çok ilaca dirençli mikroorganizmalara karşı geliştirilecek ajanlardan sanayinin fazla beklentisinin olması söz konusu değildir. Aslında antimikrobiyal tedavi zaten kâr beklentisi yüksek olan bir alan değildir. Diğer yandan kolay hedeflere yönelik antibiyotikler zaten geliştirildiğinden geliştirilmesi daha zor, yatırım maliyetleri daha yüksek olan seçeneklerin çalışılması gereği de sanayi için caydırıcı olmaktadır. Diğer yandan özgün olmayan direnç mekanizmaları nedeni ile Gram negatif bakteriler geliştirilebilecek yeni ajanlara da kolayca direnç geliştirebilir. Bu nedenle bugün Gram negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisine yönelik geliştirilmekte olan herhangi bir ajan ufukta görünmemektedir⁽⁴⁸⁾.

Maliyet

Mikroorganizma özelinde yapılan maliyet araştırmalarının sayısı kısıtlı olmakla birlikte İnan ve ark.⁽²⁰⁾'nin yaptığı çalışmada *Paeruginosa* infeksiyonlarının YBÜ'de en yüksek günlük maliyete neden olduğu gösterilmiştir. Vandijck ve ark.⁽⁵²⁾'nin laboratuvar ile doğrulanmış dolaşım infeksiyonlarında gerçekleştirdikleri maliyet araştırmasında ise dirençli mikroorganizma infeksiyonlarının yaklaşık iki kat maliyete (duyarlı mikroorganizma ile 82.67 Euro; dirençli mikroorganizma ile 165.09 Euro; p<0.001) neden olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, çok ilaca dirençli Gram negatif bakteriler bundan sonra da artarak varlıklarını sürdürecekler gibi görünmektedir. Yeni seçeneklerin geliştirilmesi olası gibi görünmemektedir. Bu koşulda akılcı kullanım ile antibiyotik tüketimini azaltmaya ve direncin yayılımını önlemeye yönelik önlemler önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Babini GS, Livermore DM: Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998, J Antimicrob Chemother 2000;45(2): 183-9.

2. Bradford PA: Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat, *Clin Microbiol Rev* 2001;14(4):933-51.
3. Bratu S, Mooty M, Nichani S et al: Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(7):3018-20.
4. Bratu S, Tolaney P, Karumudi U et al: Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(1):128-32.
5. 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(6):1379-82.
6. Chau SL, Chu YW, Houang ET: Novel resistance-nodulation-cell division efflux system AdeDE in *Acinetobacter* genomic DNA group 3, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(10):4054-55.
7. Dubois V, Arpin C, Melon M et al: Nosocomial outbreak due to a multiresistant strain of *Pseudomonas aeruginosa* P12: efficacy of cefepime-amikacin therapy and analysis of beta-lactam resistance, *J Clin Microbiol* 2001;39(6):2072-8.
8. Esen Ş, Leblebicioğlu H: Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study, *Scand J Infect Dis* 2004;36(2):144-8.
9. Essack SY, Hall LM, Pillay DG, McFadyen ML, Livermore DM: Complexity and diversity of *Klebsiella pneumoniae* strains with extended-spectrum beta-lactamases isolated in 1994 and 1996 at a teaching hospital in Durban, South Africa, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(1):88-95.
10. Fournier PE, Richet H: The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities, *Clin Infect Dis* 2006;42(5):692-9.
11. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ et al: Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP, *Clin Infect Dis* 2003;36(9):1111-8.
12. Go ES, Urban C, Burns J et al: Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam, *Lancet* 1994;344(8933):1329-32.
13. Haeggman S, Lofdahl S, Paauw A, Verhoef J, Brisse S: Diversity and evolution of the class A chromosomal beta-lactamase gene in *Klebsiella pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(7):2400-8.
14. Hanberger H, Arman D, Gill H et al: Surveillance of microbial resistance in European Intensive Care Units: a first report from the Care-ICU programme for improved infection control, *Intens Care Med* 2009;35(1):91-100.
15. Hernández-Allés S, Alberti S, Alvarez D et al: Porin expression in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Microbiology* 1999;145(Pt 3):673-9.
16. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D: Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis, *Am J Med* 2003;115(7):529-35.
17. Heritier C, Poirel L, Fournier PE, Claverie JM, Raoult D, Nordmann P: Characterization of the naturally occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(10):4174-79.
18. Heritier C, Poirel L, Lambert T, Nordmann P: Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(8):3198-202.
19. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting, *Chest* 2000;118(11):146-55.
20. İnan D, Saba R, Günseren F et al: Daily antibiotic cost of nosocomial infections in a Turkish university hospital, *BMC Infect Dis* 2005;5(1):5.
21. İnan D, Saba R, Keskin S ve ark: Akdeniz üniversitesi hastanesi yoğun bakım ünitelerinde hastane infeksiyonları sürveyansı: alet kullanım ve alet ilişkili infeksiyon oranları, *Hastane İnfeksiyon Derg* 2004;8(1):50-6.
22. Jacoby GA, Chow N, Waites KB: Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(2):559-562.
23. Kang CI, Kim SH, Park WB et al: Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(2):760-6.
24. Kasiakou SK, Michalopoulos, Soteriades ES,

- Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME: Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(8):3136-46.
25. Kollef MH, Ward S: The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia, *Chest* 1998;113(2):412-20.
 26. Landman D, Quale JM, Mayorga D et al: Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY: the preantibiotic era has returned, *Arch Intern Med* 2002;162(13):1515-20.
 27. Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Akan ÖA et al: 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(3):251-7.
 28. Li J, Turnidge J, Milne R, Nation RL, Coulthard K: In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(3):781-5.
 29. Lim SM, Webb SA: Nosocomial bacterial infections in Intensive Care Units I: Organisms and mechanisms of antibiotic resistance, *Anaesthesia* 2005;60(9):887-902.
 30. Livermore DM: Interplay of impermeability and chromosomal beta-lactamase activity in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(9):2046-8.
 31. Lockhart SR, Abramson MA, Beekmann SE et al: Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004, *J Clin Microbiol* 2007;45(10):3352-9.
 32. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS et al: Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia, *Chest* 1997;111(3):676-85.
 33. Magnet S, Courvalin P, Lambert T: Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(12):3375-80.
 34. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C et al: Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients, *Crit Care* 2003;7(5):R78-83.
 35. Meriç M, Willke A, Çağlayan Ç, Toker K: Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital, *Jpn J Infect* 2005;58(5):297-302.
 36. Murakami S, Nakashima R, Yamashita E, Yamaguchi A: Crystal structure of bacterial multidrug efflux transporter AcrB, *Nature* 2002;419:(6907)587-93.
 37. Mussi MA, Limansky AS, Viale AM: Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of beta-barrel outer membrane proteins, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1432-40.
 38. Nikaido H: Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited, *Microbiol Mol Biol Rev* 2003;67(4):593-656.
 39. NNIS System: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004, *Am J Infect Control* 2004;32(8):470-85.
 40. Nordmann P, Poirel L: Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes, *Clin Microbiol Infect* 2002;8(6):321-31.
 41. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A et al: Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases, *Clin Infect Dis* 2004;39(1):31-7.
 42. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Vallés J: The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(1):196-200.
 43. Rice LB: Emerging issues in the management of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria, *Clev Clin J Med* 2007;74(Suppl 4):S12-20.
 44. Rice LB, Carias LL, Bonomo RA, Shlaes DM: Molecular genetics of resistance to both ceftazidime and beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations in *Klebsiella pneumoniae* and in vivo response to beta-lactam therapy, *J Infect Dis* 1996;173(1):151-8.
 45. Rossolini GM, Mantengoli E: Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 6):2-8.
 46. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG et al: Ceftazidime resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation, *J Infect Dis* 1996;174(3):529-36.

47. Sobieszczyk ME, Furuya EY, Hay CM et al: Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant gram-negative respiratory tract infections, *J Antimicrob Chemother* 2004;54(2):566-9.
48. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE Jr: Trends in antimicrobial drug development: implications for the future, *Clin Infect Dis* 2004;38(9):1279-86.
49. Spencer RC: Predominant pathogens found in the European prevalence of infection in intensive care study, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(4):281-5.
50. Stover CK, Pham XQ, Erwin AL et al: Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PA01, an opportunistic pathogen, *Nature* 2000;406(6799):959-64.
51. Tam VH, Schilling AN, Vo G et al: Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(9):3624-30.
52. Vandijck DM, Depaemelaere M, Labeau SO et al: Daily cost of antimicrobial therapy in patients with Intensive Care Unit-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection, *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(2):161-5.
53. Webber MA, Piddock LJ: The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance, *J Antimicrob Chemother* 2003;51(1):9-11.
54. Zhanel GG, DeCorby M, Laing N et al: Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: results of the Canadian national intensive care unit (CAN-ICU) study, 2005-2006, *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(4):1430-7.