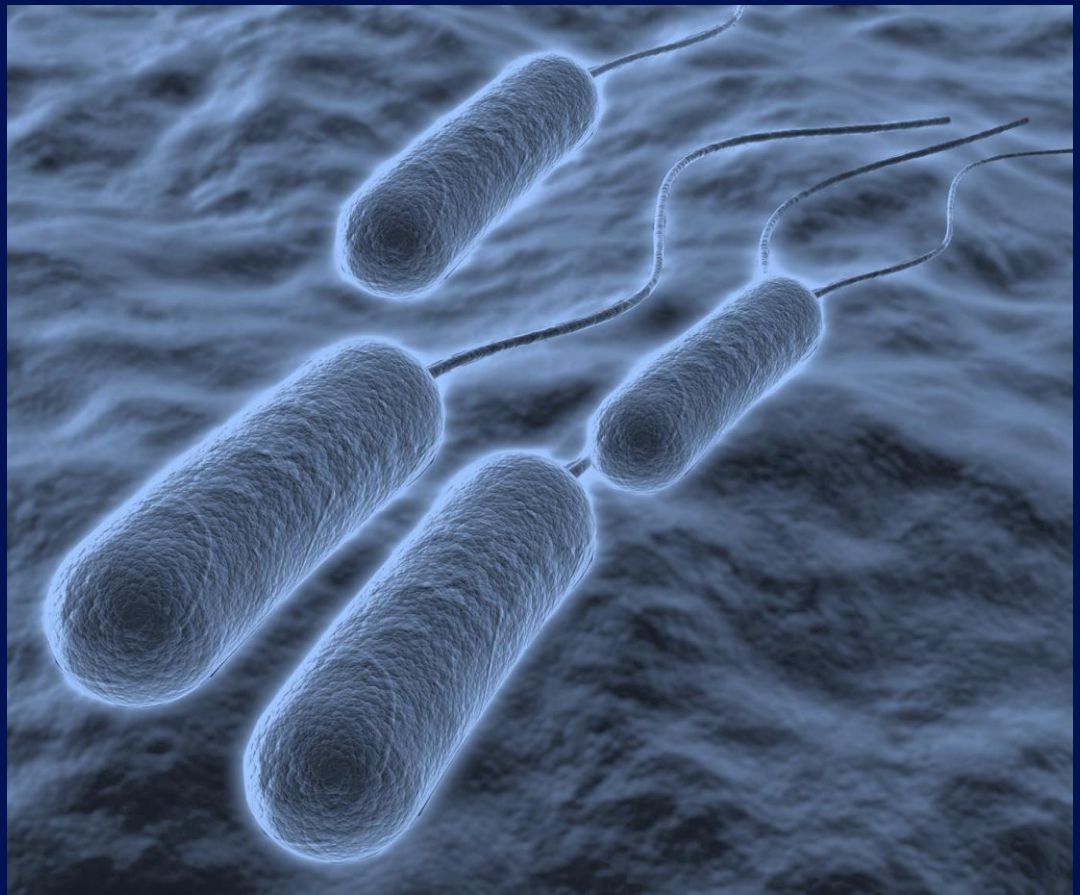


**Gram-Negatif Bakterilerde Antibiyotiklere
Direnç Sorunu ve Çözüm Arayışı**
***Pseudomonas, Stenotrophomonas
ve Burkholderia* Türleri**

Dr Gülden ERSÖZ,

**Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon
Hastalıkları AD, MERSİN**

gersoz@mersin.edu.tr



PSEUDOMONAS aeruginosa

Doğada; su ve bitki bakterisi

- Hastane dışında nadir
 - Otitis eksterna ve cilt enfeksiyonları
- İmmünsüprese
 - Nötropenik - sepsis
- Yoğun bakım hastaları
 - Ventilatör ilişkili pnömoni,
 - Kateter ilişkili kan-dolaşım enfeksiyonları
- Kistik fibrozis
 - Pnömoni
 - Solunum yolu kolonizasyonu

Problem

- Hayatı tehdit eden infeksiyonlar (Mortalite %18-31)
- Uzayan tedavi ve maliyet artışı
 - Çoklu direnç
 - Tedaviye tolerans ve tedavi başarısızlıkları



Epidemiyoloji

Table 4.7: *Pseudomonas aeruginosa*: number and percentage (%) of invasive isolates with resistance to piperacillin(±tazobactam), ceftazidime fluoroquinolones, aminoglycosides, carbapenems and combined resistance*, including 95% confidence intervals, by country, EU/EEA countries, 2011

Country	Piperacillin± tazobactam		Ceftazidime		Fluoroquinolones		Aminoglycosides		Carbapenems		Combined resistance*	
	N	%R (95%CI)	N	%R (95%CI)	N	%R (95%CI)	N	%R (95%CI)	N	%R (95%CI)	N	%R (95%CI)
Austria	528	13.6 (11-17)	498	10.6 (8-14)	511	18.6 (15-22)	535	13.3 (11-16)	538	13.6 (11-17)	537	10.6 (8-14)
Belgium	376	15.4 (12-19)	417	8.9 (6-12)	397	21.2 (17-26)	332	14.2 (11-18)	459	10.7 (8-14)	417	11.0 (8-14)
Bulgaria	43	23.3 (12-39)	39	30.8 (17-48)	47	29.8 (17-45)	48	33.3 (20-48)	48	29.2 (17-44)	48	25.0 (14-40)
Cyprus	51	19.6 (10-33)	51	23.5 (13-37)	51	13.7 (6-26)	51	15.7 (7-29)	51	43.1 (29-58)	51	19.6 (10-33)
Czech Republic	448	22.1 (18-26)	448	20.3 (17-24)	448	33.9 (30-39)	448	24.1 (20-28)	448	13.2 (10-17)	448	21.2 (18-25)
Denmark	405	5.4 (3-8)	402	5.2 (3-8)	403	6.9 (5-10)	404	2.2 (1-4)	403	5.5 (3-8)	404	3.2 (2-5)
Estonia	3	0.0 (0-71)	4	0.0 (0-60)	16	6.3 (0-30)	14	0.0 (0-23)	12	8.3 (0-38)	12	0.0 (0-26)
Finland	164	14.0 (9-20)	168	8.3 (5-14)	185	14.6 (10-21)	221	3.6 (2-7)	221	10.4 (7-15)	185	5.9 (3-10)
France	1 572	22.5 (20-25)	1 466	16.0 (14-18)	1 554	27.0 (25-29)	1 598	21.0 (19-23)	1 622	20.0 (18-22)	1 621	18.9 (17-21)
Germany	386	14.8 (11-19)	386	9.1 (6-12)	385	18.2 (14-22)	386	11.7 (9-15)	386	9.8 (7-13)	387	7.2 (5-10)
Greece	923	31.1 (28-34)	930	37.4 (34-41)	933	38.8 (36-42)	935	37.8 (35-41)	900	54.0 (51-57)	935	38.4 (35-42)
Hungary	599	10.7 (8-13)	604	11.9 (9-15)	599	20.4 (17-24)	605	17.9 (15-21)	604	21.2 (18-25)	604	12.3 (10-15)
Iceland	17	5.9 (0-29)	17	5.9 (0-29)	16	6.3 (0-30)	17	0.0 (0-20)	17	5.9 (0-29)	17	5.9 (0-29)
Ireland	172	2.9 (1-7)	181	4.4 (2-9)	179	6.1 (3-11)	181	3.9 (2-8)	180	6.1 (3-11)	181	3.3 (1-7)
Italy	233	21.9 (17-28)	303	16.2 (12-21)	318	26.1 (21-31)	279	20.4 (16-26)	316	20.6 (16-25)	313	17.3 (13-22)
Latvia	11	9.1 (0-41)	11	9.1 (0-41)	12	25.0 (5-57)	12	25.0 (5-57)	12	8.3 (0-38)	12	8.3 (0-38)
Lithuania	30	13.3 (4-31)	29	20.7 (8-40)	30	16.7 (6-35)	30	13.3 (4-31)	30	20.0 (8-39)	30	10.0 (2-27)
Luxembourg	32	15.6 (5-33)	32	9.4 (2-25)	32	18.8 (7-36)	32	15.6 (5-33)	32	15.6 (5-33)	32	15.6 (5-33)
Malta	42	23.8 (11-38)	42	11.9 (4-26)	42	19.0 (9-35)	42	33.3 (18-48)	42	23.8 (11-38)	42	23.5 (11-38)
Netherlands	391	6.4 (4-9)	434	4.6 (3-7)	434	7.1 (5-10)	434	4.6 (3-7)	431	3.5 (2-6)	434	3.0 (2-5)
Norway	142	4.9 (2-10)	146	3.4 (1-8)	147	5.4 (2-10)	147	0.0 (0-2)	148	4.1 (2-9)	148	1.4 (0-5)
Poland	191	31.4 (25-39)	142	23.2 (17-31)	194	30.4 (24-37)	191	33.5 (27-41)	184	24.5 (18-31)	194	25.8 (20-33)
Portugal	522	19.0 (16-23)	526	15.2 (12-19)	516	25.6 (22-30)	526	15.2 (12-19)	505	19.8 (16-24)	525	16.2 (13-20)
Romania	6	66.7 (22-96)	8	62.5 (24-91)	8	75.0 (35-97)	9	66.7 (30-93)	9	66.7 (30-93)	9	66.7 (30-93)
Slovakia	264	41.3 (35-47)	248	25.0 (20-31)	264	58.7 (53-65)	264	50.8 (45-57)	249	30.5 (25-37)	265	39.6 (34-46)
Slovenia	118	12.7 (7-20)	118	7.6 (4-14)	118	9.3 (5-16)	118	7.6 (4-14)	118	23.7 (16-32)	118	10.2 (5-17)
Spain	833	6.4 (5-8)	836	8.9 (7-11)	838	24.2 (21-27)	839	18.7 (16-22)	839	16.3 (14-19)	839	12.6 (10-15)
Sweden	289	4.2 (2-7)	378	5.3 (3-8)	344	5.8 (4-9)	234	0.9 (0-3)	390	7.7 (5-11)	379	1.8 (1-4)
United Kingdom	557	4.3 (3-6)	578	4.8 (3-7)	585	6.2 (4-8)	590	3.4 (2-5)	540	5.6 (4-8)	587	2.6 (1-4)

Avrupa'da *P.aeruginosa* Karbapenem Direnci



P.aeruginosa karbapenem direnci

Yıllar	Türkiye geneli %	
2006	28.6	
2007	7.9	
2008	19.8	
2009	21.0	
2010	31.1	

P.aeruginosa karbapenem direnci

Yıllar	Türkiye geneli %	Üniversite hastaneleri %
2006	28.6	33.33
2007	7.9	33.33
2008	19.8	33.1
2009	21.0	33.0
2010	31.1	35.8

Me.Ü.Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi

Yıllar	Tüm infeksiyonlarda direnç %	Bakteriyemide %
2008	29.66	4.49
2009	33.33	5.77
2010	37.00	5.96
2011	44.83	5.71
2012	32.38	4.34 

Direnç Epidemiyolojisi

- PER-1 (ESBL) ve VIM-1 / VIM-2 (metallo- β -laktamaz)
 - Atilla A, et al. Mikrobiyol Bul. 2012: **PER-1 %56.4**
 - Aktaş Z, et al. Mikrobiyol Bul. 2012: **PER-1 %11, Mex-R %52**
 - Saraç G. Mersin Ün Tıp Fak Uzmanlık Tezi: **VIM-1 %40**
 - Yakupogullari Y, et al. J Antimicrob Chemother. 2008: **PER-1 ve VIM-2**
- Defektif OprD
 - Mac Aogáin M, et al. Clin Microbiol Infect. 2012: **23/27 (salgın nedeni olan suşlarda)**

Tedavi seçeneklerinde kısıtlılık

- Antipseudomonal antibiyotikler
 - Piperasilin (tazobaktam), Tikarsilin (klavulanat)
 - Seftazidim, Sefaperazon (sulbaktam)
 - Amikasin
 - Ciprofloksasin
 - Meropenem, İmipenem
- İntrinsik direnç, kazanılmış ve adaptif direnç; tedavi başarısızlıklarına neden olur

Direnç	Stablite	Geçi ş	Çevreyle bağlantı	Mekanizma	Genetik yapı
İntrensek	+	+	-	Dış membran permabilitesinde azalma β-laktamaz yapımı Efluks pompa fazla çalışması	<i>crc, lon, psrA</i>
Kazanılmış	+	+	-	Horizontal veya mutasyonel Alınmada azalma veya efluks artması	<i>ampD, gyrA, nalA, nfxB, cbrA, MBLs</i>
Adaptif	-	-	+	β-laktamaz yapım artışı Efluks pompa fazla çalışması Düzenleyici genlerin etkilenmesi	<i>ampC, mexZ, phoQ</i>

İntrensek direnç

Hücre duvar yapısı- Hücre içine girmesi zorlaştırır

- Porin yapısı;

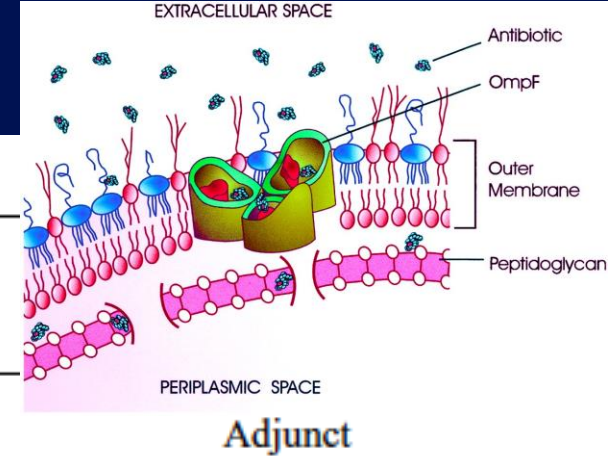


Table 2. Outer-membrane permeability of nonfermentative species.

Species	Relative outer-membrane permeability (%)	Major	
		Major	Adjunct
<i>Eschericia coli</i>	100	OprF, OmpC	LamB, PhoE, OmpG, CE1248 porin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1–8	OprF	OprB, OprC, OprE, OprD
<i>Burkholderia cepacia</i>	11	OpcPO	OpcS
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3–5	...	...

- Küçük yapılı OprF hücre içine girişini yavaşlatır
- Minimal inhibitör konsantrasyonu (MIK) yükseltir

MIK *E.coli*'ye göre 12-100 kat daha fazla

Table 1. MIC₅₀ of selected nonfermenters.

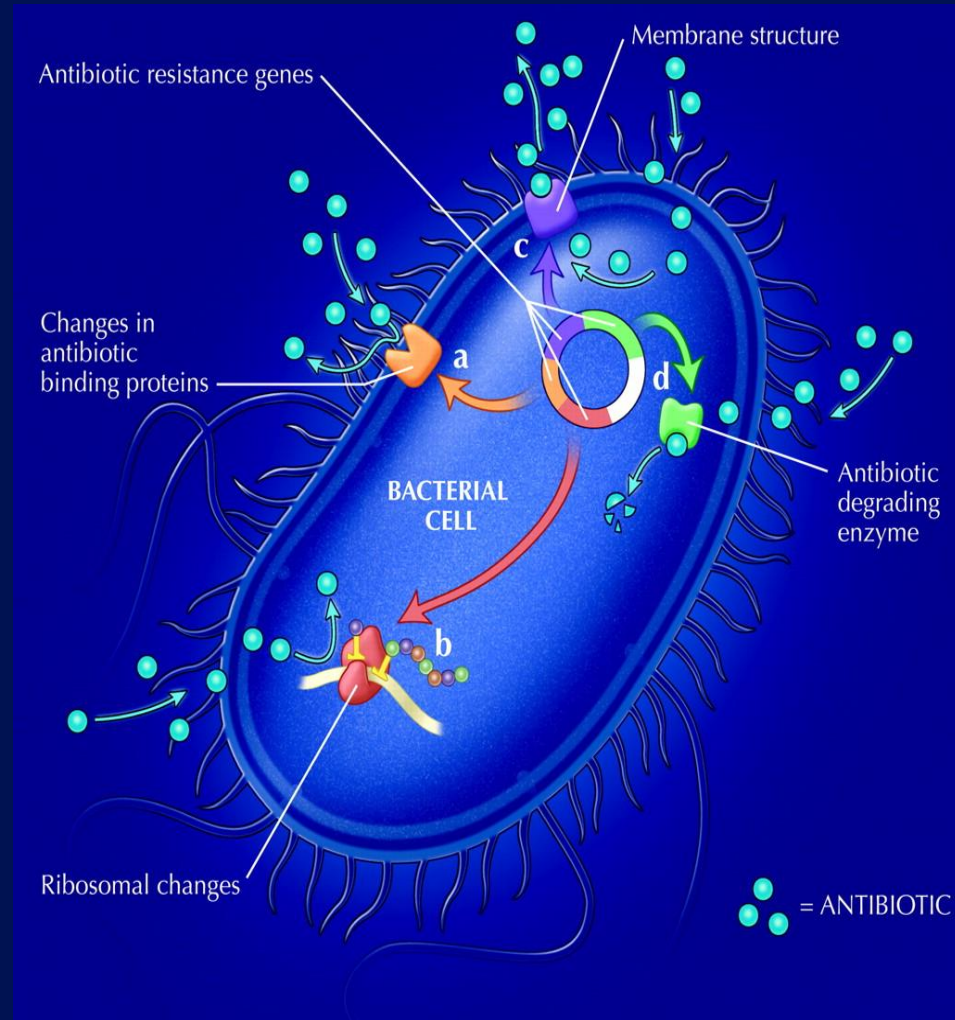
Agent	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Escherichia coli</i>
Cephaloridine	>1,024	>1,024	>1,024	4
Ceftazidime	24	2	>128	0.125
Cefotaxime	16	8	128	0.125
Cefpirome	2.5	8	64	0.04
Carbenicillin	32	>128	>128	4
Piperacillin	2	4	1,024	2
Aztreonam	2	...	...	0.03
Imipenem	2	3	16	0.25
Gentamicin	2	100	64	0.5
Tobramycin	0.5	64	32	0.5
Colistin	4	>64	8	1
Ciprofloxacin	0.2	6	1	0.025
Norfloxacin	0.8	25	32	0.1
Nalidixic Acid	1,024	...	16	4
Chloramphenic	128	32	8	8
Tetracycline	32	64	32	2
Co-trimoxazole	256	16	32	...

Kazanılmış direnç- genetik yapısı

- Horizontal geçişe neden olan genetik yapı
 - Plazmid, transposom, integron
 - Konjugasyon, transformasyon, transduksiyon ile kazanılır
- Mutasyon

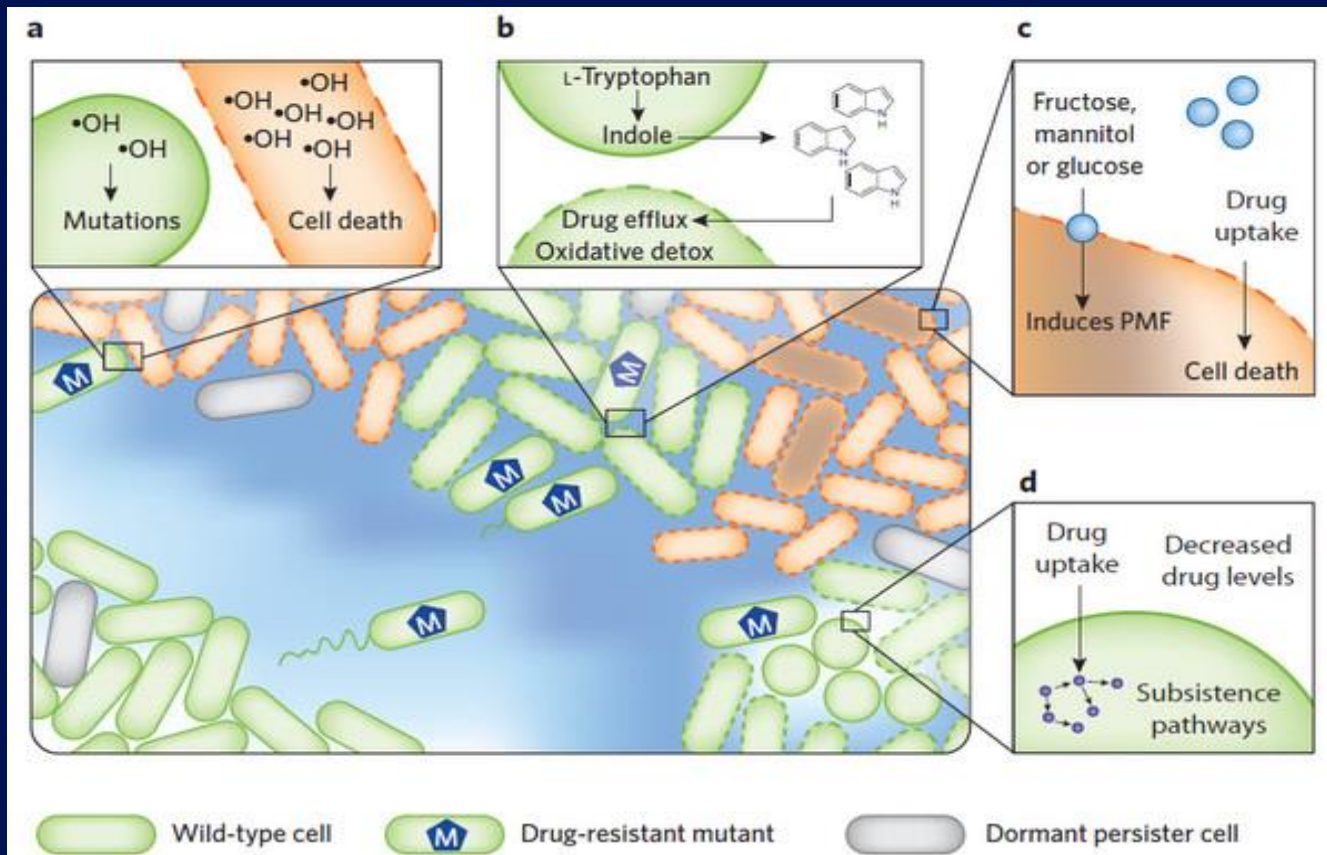
Horizontal geçiş

- Genetik yapı bir kaset gibi taşınır
- Aminoglikozid direnci
 - Aminoglikozid modifiye eden enzim + 30S ribozoma bağlanmada afiniteyi azaltır
- ESBL ve MBL direnci
- İndüklenebilen AmpC β -laktamaz plazmidle kazanılabilir



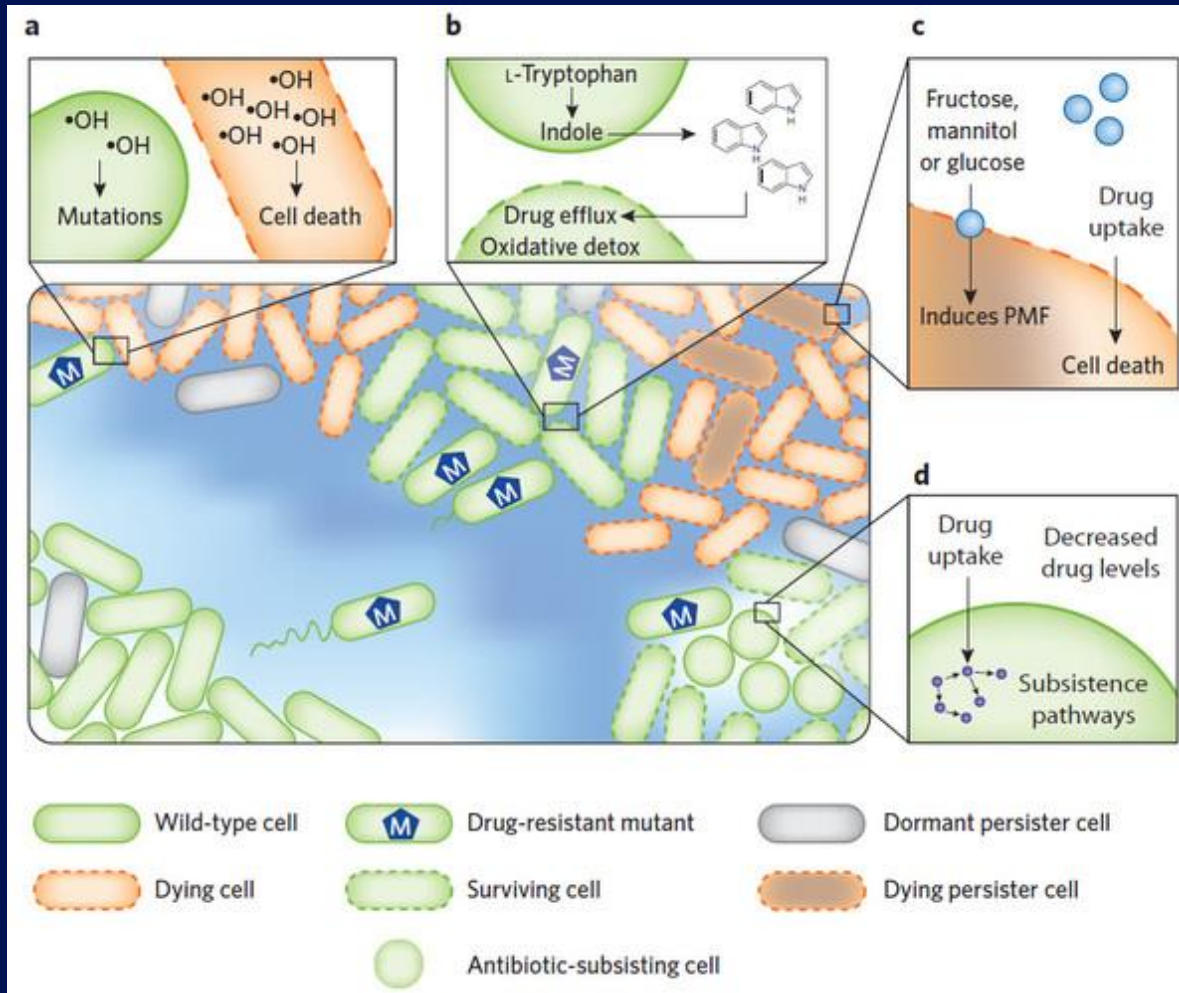
Mutasyonel direnç

- Spontan mutasyon ise 10^{-6} - 10^{-9} bakteride kullanılan antibiyotiğe karşı gelişir-
 - Etkin dozun altında antibiyotikle karşılaşma
 - Siprofloksasin ile karşılaşmayı takiben meropenem direncine neden olan mutasyon 10 kat artmakta



Tanimoto, K. et al.
Antimicrob Agents
Chemother 2008
Lee HH ve Collins
JJ. Nature Chem
Biol 2010

- Bakterinin biofilm tabakası oluşturması
 - Biofilm oluřturan suşlarda siprofloksasin direnci 100 kat daha fazla görülmekte



- Hipermutant suşlar; DNA hasarı onarılamadığı zaman gelişmekte
- KF hastalarında: *mutL* ve *mutS*

Driffield, K. et al. J Antimicrob. Chemother 2008
 Lee HH ve Collins JJ. Nature Chem Biol 2010

Tedavi sırasında gelişen mutasyonlar

- Efluks, aşırı parçalayıcı enzim üretimi
 - *mexR* ve *nfxB* mutasyonları: MexAB–OprM ve MexCD–OprJ
 - *mexZ* mutasyonu: MexXY–OprM
- Klinik suşlarda: Aminoglikozit, kinolon ve sefalosporin direncine neden olur

- Farklı gen bölgelerinde gelişen mutasyonlar direncin iki kat değil 16 kat artmasını sağlar
 - *galU*-metabolizma ilişkili
 - *nuoG*-enerji ilişkili
 - *mexZ*-transkripsiyon düzenlenmesi
 - *rplY*-adaptasyon
- “Rezistom”

Rezistom

- Aminoglikozid rezistomu: 150 farklı genetik yapı içerir
 - Enerji metabolizması
 - DNA replikasyon ve onarım
 - Hücre duvar yapımı
- Kinolon direnci:
 - NADH dehidrogenaz, faj
 - İyon transportu
 - Eflüks pompası düzenlenmesi

Breidenstein EBM, et al. Antimicrob Agents Chemother 2008
Doetsch A et al. Antimicrob Agents Chemother. 2009
Schurek KN, et al. Antimicrob Agents Chemother 2008

OprD porin yapısında değişiklik

- Karbapenemlerin kullandığı OprD porin yapısında değişiklik
 - *oprD* gen mutasyonu ve OprD protein kaybı
 - OprD-yetersiz suş PASE1
 - İmipenem MIK: 48 g/mL
 - Meropenem MIK: 16 g/mL
- OprD porin ekspresyonunun olmaması (çok ilaca direnç)
 - *nalB*-tip mutantlar: MexAB-OprM fazla yapımı
 - MexEF-OprN ve MexT-OprD üzerine negatif etki

Adaptif direnç

- Stres durumlarında bakterinin direnç geliştirmesi
- Önceki mutasyonlar direnç gelişimini kolaylaştırır
- Çok geniş düzenleyici gen repertuarı: Genetik yapının %9.4'ü oluşturur
- İndüklenebilir özellik ortamdaki antibiyotiğe ve şartlara (karbon kaynağı, biositler, pH, anaerobik ortam gibi) göre değişkenlik gösterir, baskı kalkınca tekrar eski özelliğine döner

- β -laktam antibiyotiklerle karşılaşmayı takiben: AmpC kromozomal β -laktamaz
- Etkin dozun altında antibiyotikle karşılaşmayı takiben MexXY efluks pompa sistemi aminoglikozitlerin hızla dışarı atılması
- Polikasyonik antibiyotikler (ag ve polimisin) hücre duvarını geçerken lipid A ve LPS bağlanmasında rekabet
 - Dilüen katyon seviyesinde düşüklük (Mg^{2+} ve Ca^{2+}) düzenleyici özelliktedir

Kombinasyon tedavi seçenekleri?

- Ticarcillin /Tobramisin/Rifampisin
- Polimiksin B/Rifampisin
- Kinolon/Sefepim veya Seftazidim
- Seftazidim/Kolistin
- Klaritromisin/Tobramisin
- Azitromisin/Tobramisin veya SXT veya Doksisklin veya Rifampisin
- Kolistin/Rifampisin

Tedavide çözüm yolları

- Meropenem ve Doripenem
 - OprD yapısal değişikliklerinde
 - Yüksek doz, uzun süren infüzyon
- İmipenem ve levofloksasinin yüksek doz kombinasyonu
 - İmipenem 2x1g ve Levofloksasin 1x750mg

Riera E, et al J Antimicrob Chemother. 2011

Louie A, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2010

Lister PD, et al. J Antimicrob Chemother. 2006

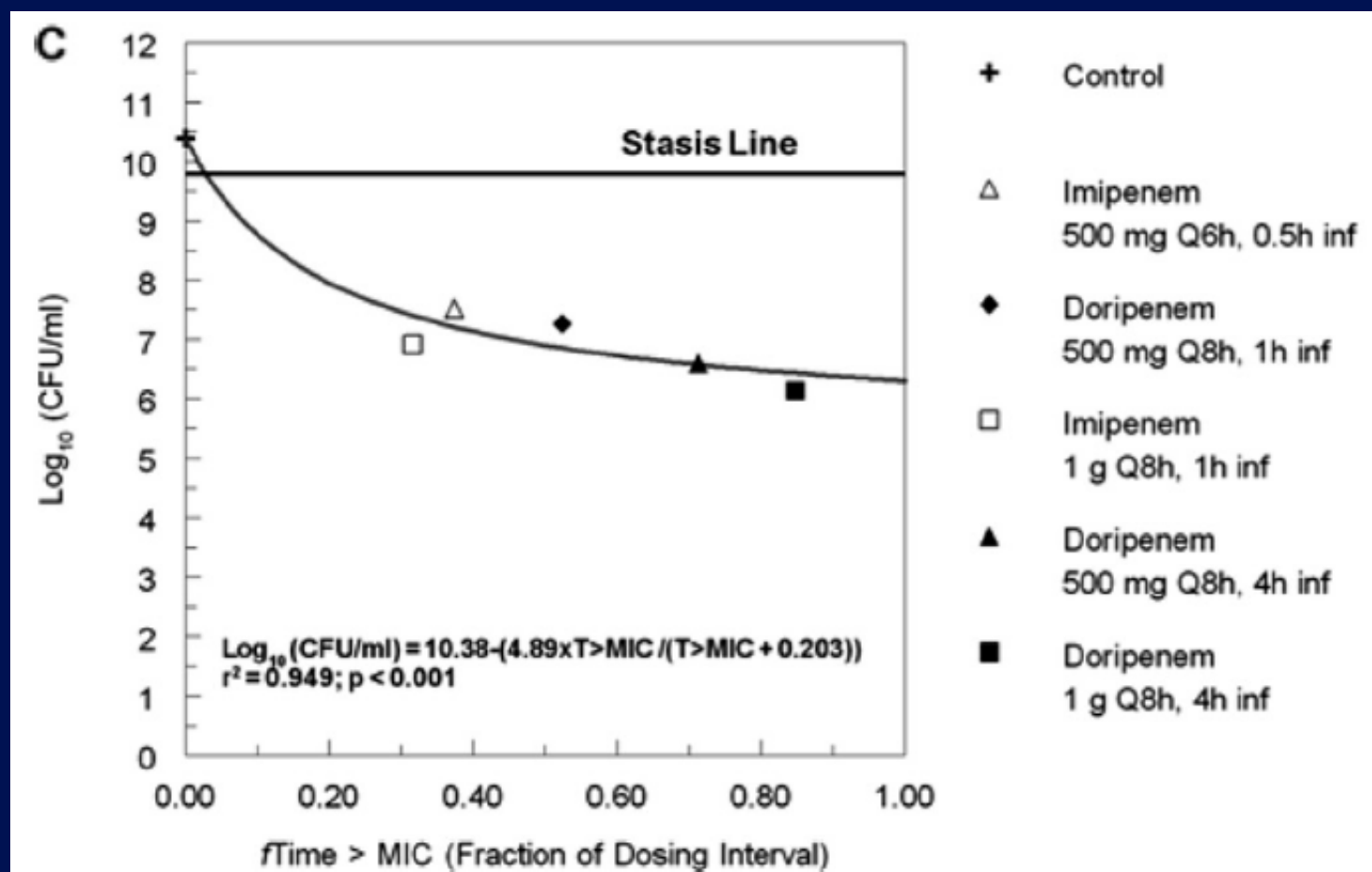
***Pseudomonas aeruginosa* carbapenem resistance mechanisms in Spain: impact on the activity of imipenem, meropenem and doripenem**

Elena Riera¹, Gabriel Cabot¹, Xavier Mulet¹, María García-Castillo², Rosa del Campo², Carlos Juan¹, Rafael Cantón² and Antonio Oliver^{1*}

Strain	MIC (mg/L)		
	imipenem	meropenem	doripenem
PAO1 (wild-type)	2	0.38	0.19
PAOD1 (<i>oprD</i> [−])	>32	4	1.5
PAΔD (<i>ampD</i> [−] , AmpC hyperproduction)	2	1.5	1
PAOMxR (<i>mexR</i> [−] , MexAB-OprM hyperproduction)	1.5	2	0.38
PAOD1ΔD (<i>oprD</i> [−] , <i>ampD</i> [−])	>32	12	8
PAOD1ΔmR (<i>oprD</i> [−] , <i>mexR</i> [−])	>32	>32	4
PAΔDMxR (<i>ampD</i> [−] , <i>mexR</i> [−])	2	6	1.5

Impact of Different Carbapenems and Regimens of Administration on Resistance Emergence for Three Isogenic *Pseudomonas aeruginosa* Strains with Differing Mechanisms of Resistance[▽]

Arnold Louie,¹ Adam Bied,² Christine Fregeau,¹ Brian Van Scoy,¹ David Brown,¹ Weiguo Liu,¹



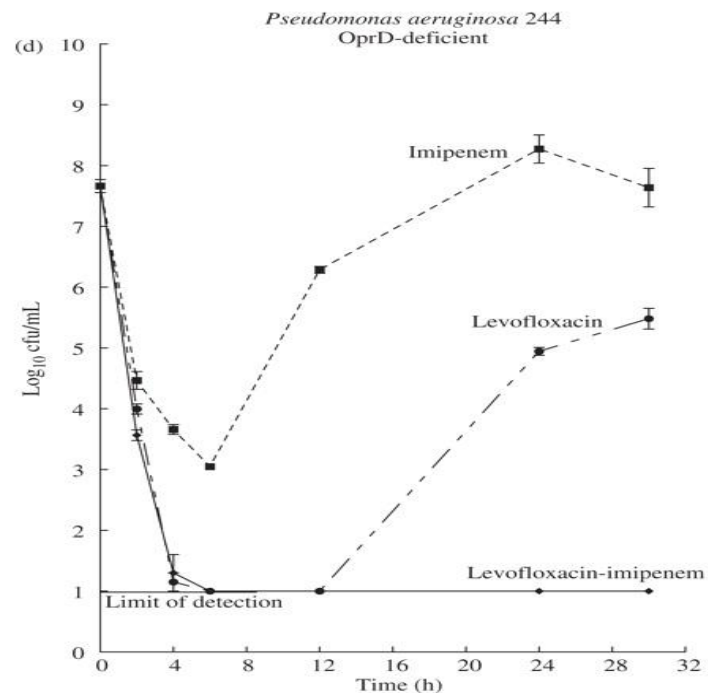
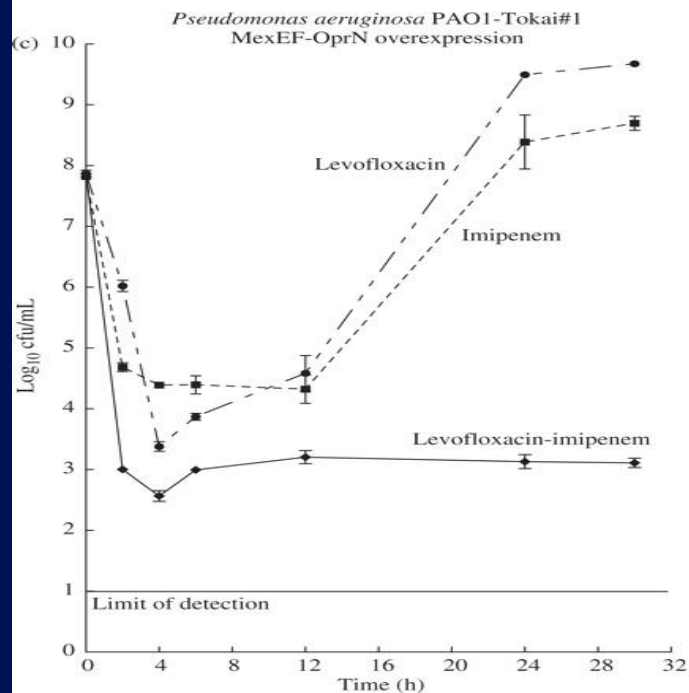
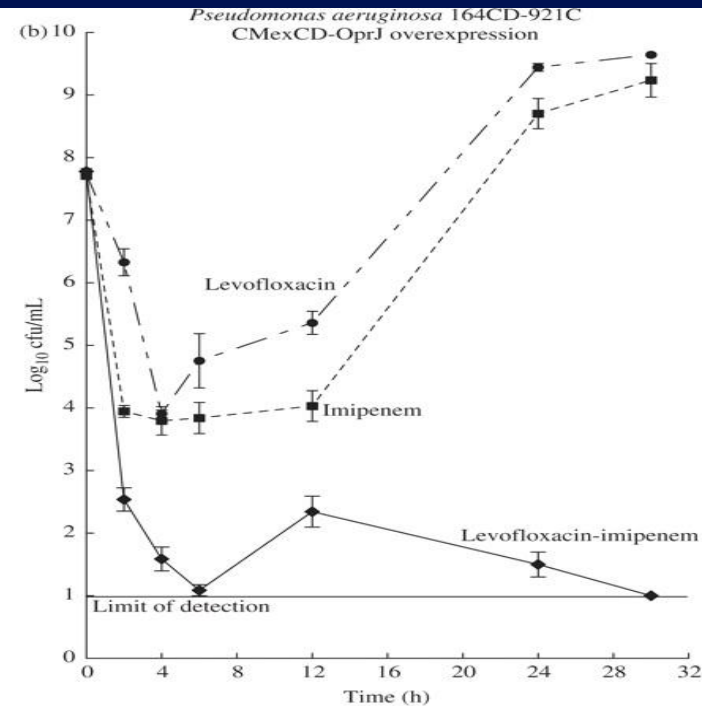
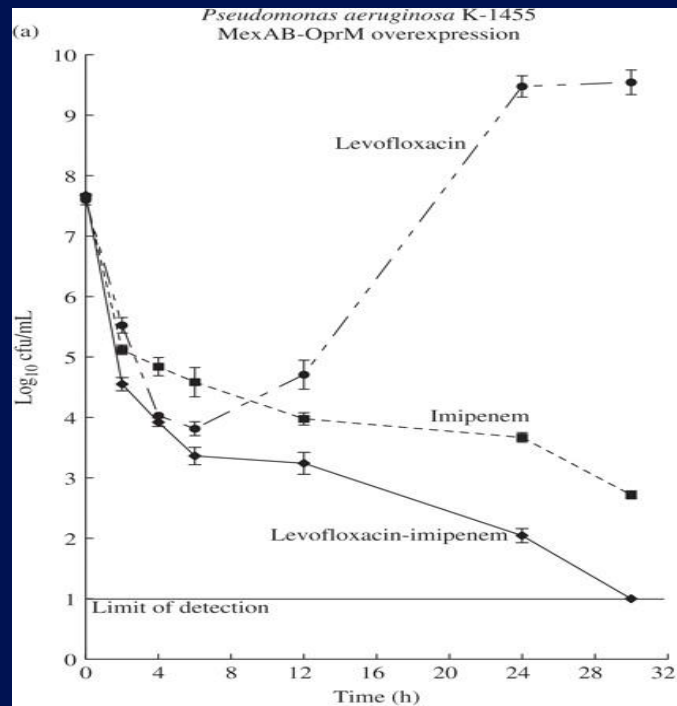
Tedavide çözüm yolları

- Meropenem ve Doripenem
 - OprD yapısal değişikliklerinde
 - Yüksek doz, uzun süren infüzyon
- İmipenem ve levofloksasinin yüksek doz kombinasyonu
 - İmipenem 2x1g ve Levofloksasin 1x750mg

Riera E, et al J Antimicrob Chemother. 2011

Louie A, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2010

Lister PD, et al. J Antimicrob Chemother. 2006



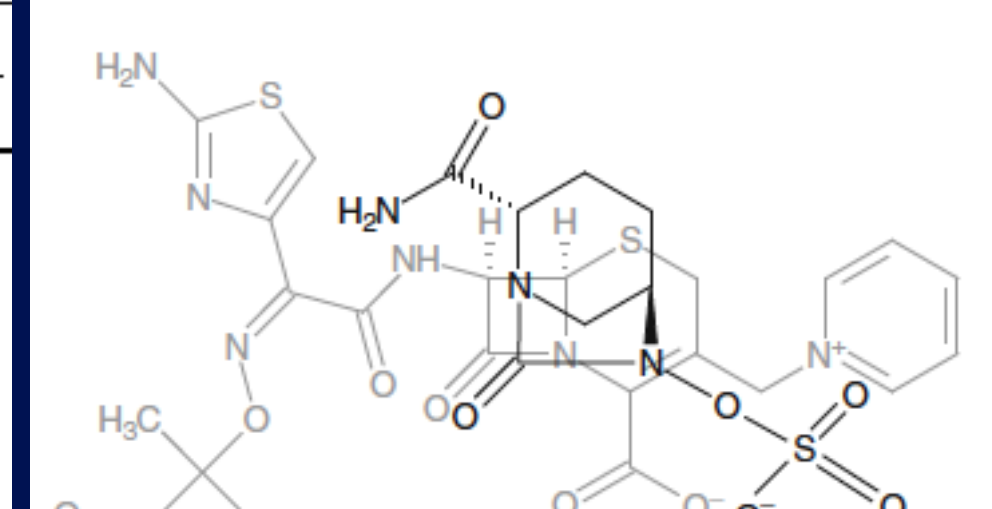
REVIEW ARTICLE

Ceftazidime-Avibactam: a Novel Cephalosporin/ β -lactamase Inhibitor Combination

George G. Zhanel • Christopher D. Lawson • Heather Adam • Frank Schweizer •

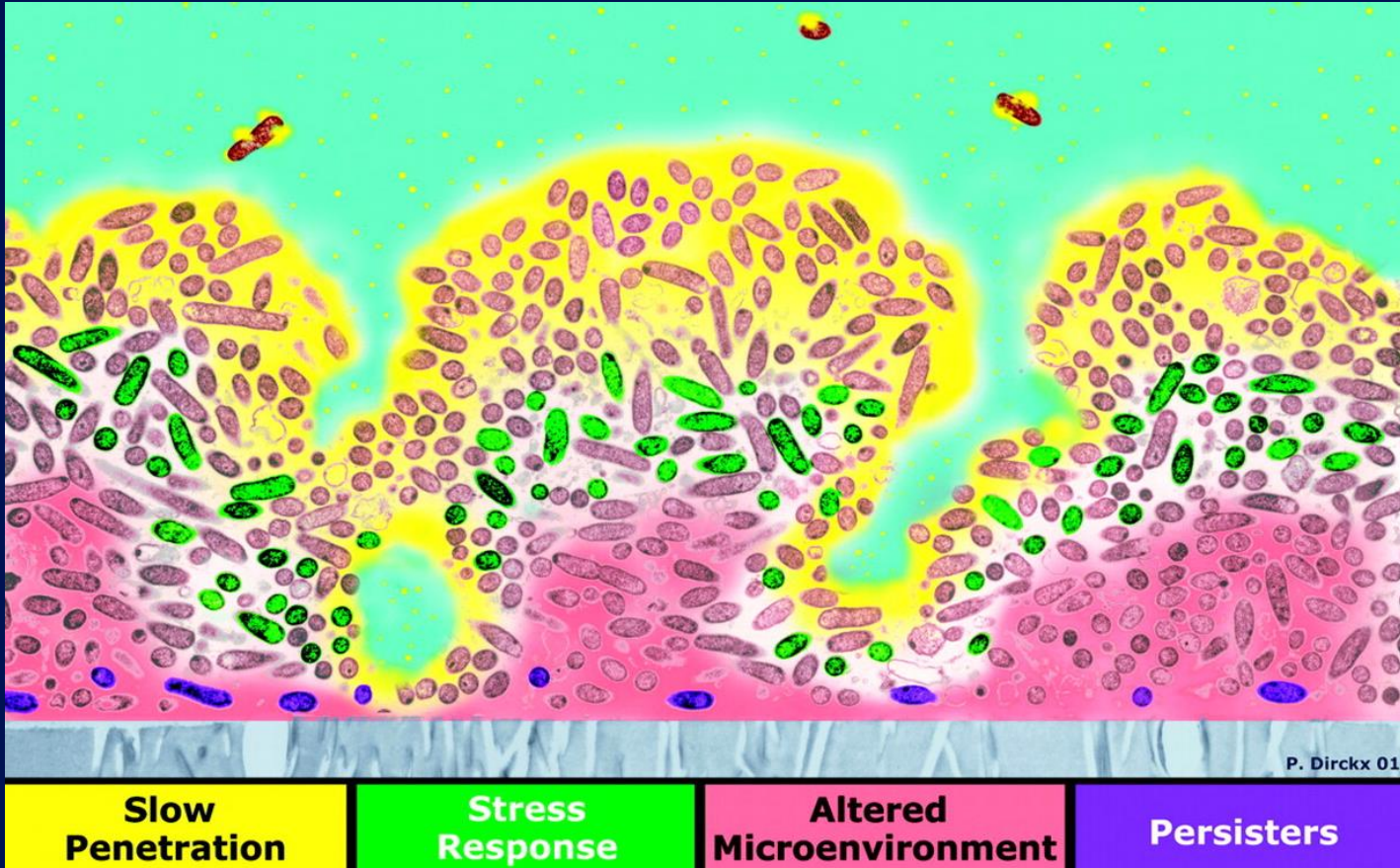
- Avibactam (NXL104, AVE1330A) Ambler klas A, C ve bazı D β -laktamaz enzimlerini inhibe eder
 - ESBL, *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPCs) ve AmpC β -laktamaz

	β -lactamase inhibitor IC ₅₀ (nM)		
	Avibactam	Clavulanic acid	Tazobactam
Class A			
TEM-1	8	130	40
TEM-1	8	58	32
SHV-4	1.5	5	120
SHV-4	3	4	55
KPC-2	38	6,500	80,000



Dosage regimen (number treated)	Microbiological response	Clinical response
Ceftazidime-avibactam + metronidazole: 2,000/500 mg + 500 mg, IV, q8 h (101)	Ceftazidime-avibactam: 91.2 % eradication	Ceftazidime-avibactam: 91.2 % favourable outcome
Standard therapy: meropenem 1,000 mg + placebo, IV, q8 h (102)	Meropenem: 93.4 % eradication	Meropenem: 93.4 % favourable outcome
Ceftazidime-avibactam: 500/125 mg, IV, q8 h (68)	Ceftazidime-avibactam: 70.4 % eradication	Ceftazidime-avibactam: 85.7 % favourable outcome
Standard therapy: imipenem/cilastatin 500 mg, IV, q6 h (67)	Imipenem: 71.4 % eradication	Imipenem: 80.6 % favourable outcome

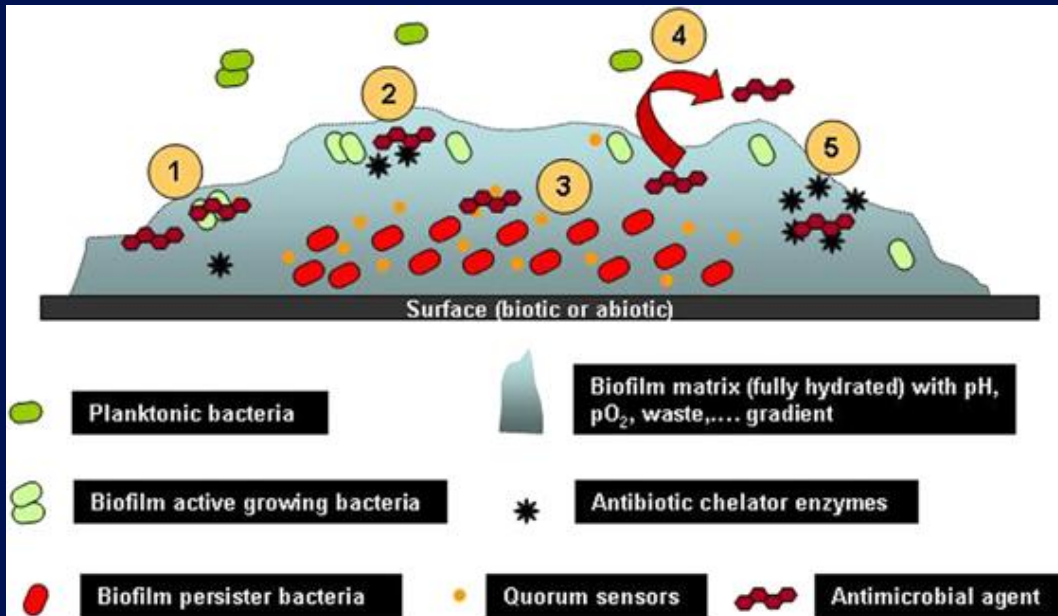
Biofilm oluşumu



- Strese cevap, kendine ait bir ortam
- Yavaş penetrasyon ve kalıcılık
- Klinik açıdan kateter ilişkili pnömoni, VAP ve kistik fibroziste önemli

Metabolik aktivite

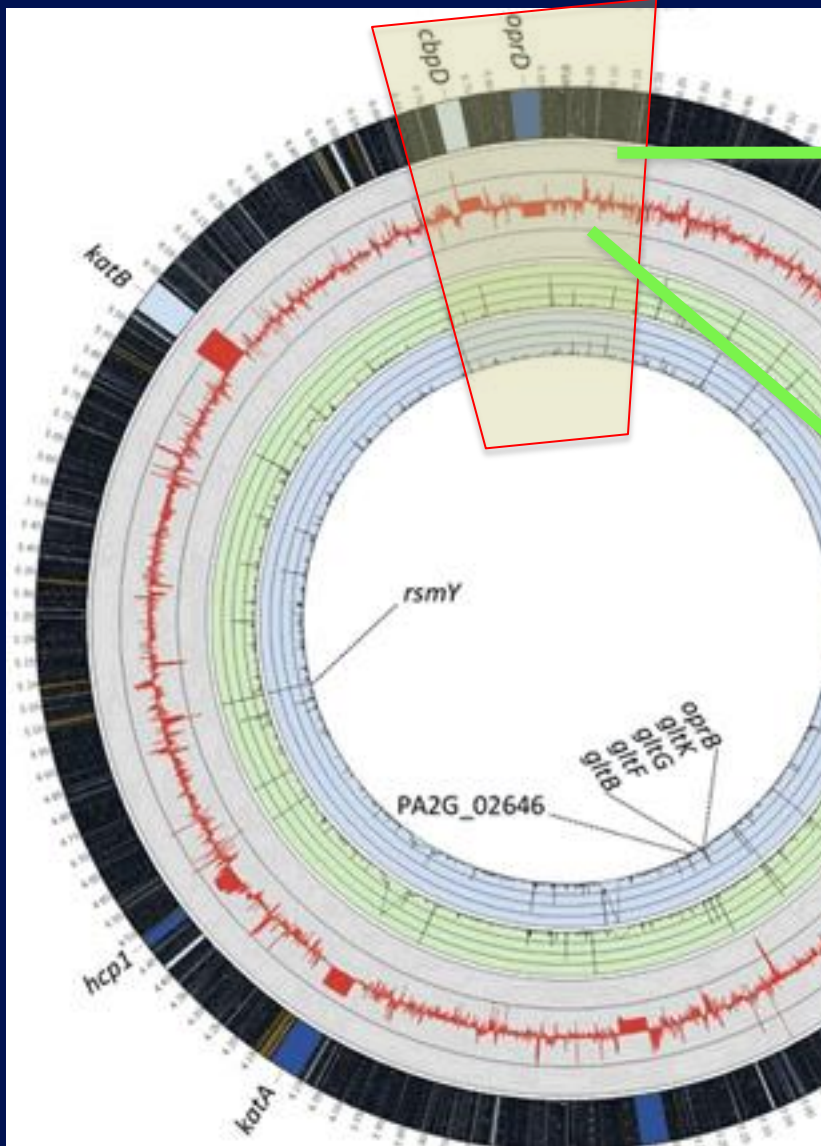
- Dış yüzey; metabolik aktif, çoğalma potansiyeli yüksek – β -laktam antibiyotikler ve aminoglikozitler (1 ve 2)
- İç taraf; yavaş çoğalan bakteriler – polimisin (3)



- Biofilm efluks pompası, enzim üretimi (hücre yüzeyine yakın), hedef değişikliğini kolaylaştırıcı özelliktedir (4 ve 5)

Genetik düzenleme

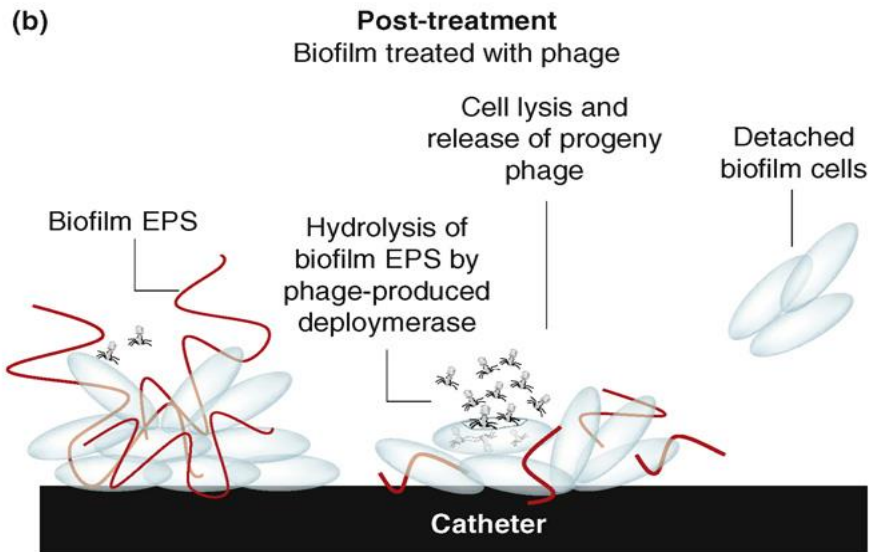
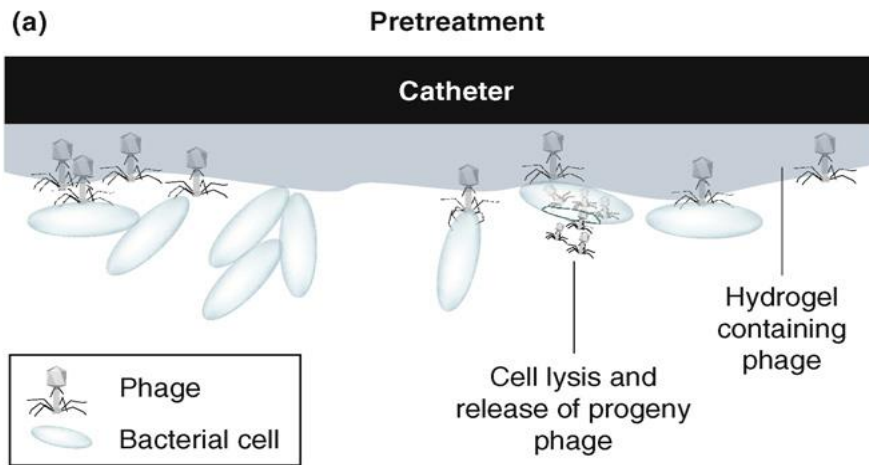
- *Crc*, *PsrA* ve *Lon* gibi düzenleyici genler hem virülastan hem de dirençten sorumlu
- Mutasyon virülansta azalma ve duyarlı suşların gelişmesine de neden olabilir
- *Crc* mutant suşlar β -laktam, aminoglikozid ve rifampisine duyarlı
- *Lon* gen mutasyonları (DNA hasarını kontrol eden) kinolonlara çok duyarlı hale getirir



İntrensek dirence
neden olan
rezistomda
mutasyon: **ÇİD**

Rezistomda
mutasyon: aşırı
duyarlı suşlar
**Penisilin,
sefalosporin**

spoT, *relA*, *dksA*, *rpoS*, *dinG*,..... gibi kalıcılıktan sorumlu genetik yapılar hedef olabilir



TRENDS in Microbiology



Bacteriophage Therapy in Implant-Related Infections

An Experimental Study

Cengiz Yilmaz, MD, Mehmet Colak, MD, Banu Coskun Yilmaz, MD, Gulden Ersoz, MD,
Mzia Kutateladze, PhD, and Mehmet Gozlugol, MD

Investigation performed at Mersin University Medical School, Mersin, Turkey

Aspirasyon kültüründe enfeksiyon teyit edilmiş denekler

KONTROL

ANTİBİYOTİK
(i.p.)
14 gün

FAJ
(0,05 ml lokal)
3 gün

ANTİBİYOTİK
+
FAJ

MRSA ve Karbapenem duyarlı *P.aeruginosa*

MRSA Teikoplanin 20 mg/kg/gün

KSPA Imipenem - Silastatin 120 mg/kg/gün + Amikacin 25 mg/kg/gün

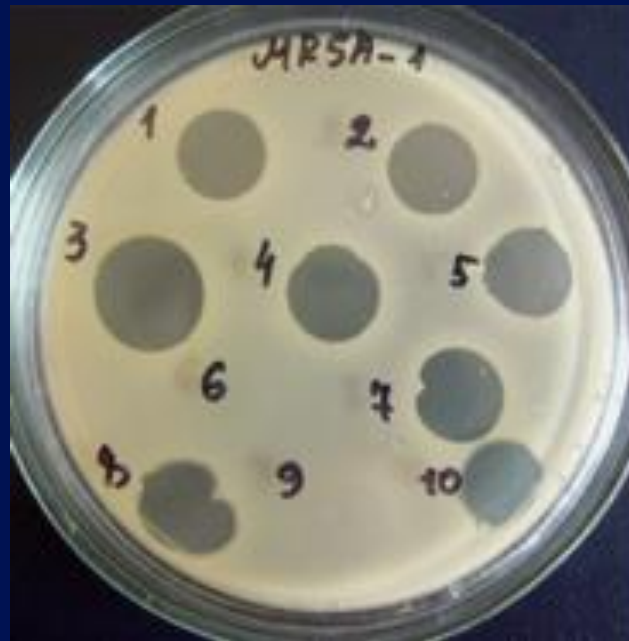
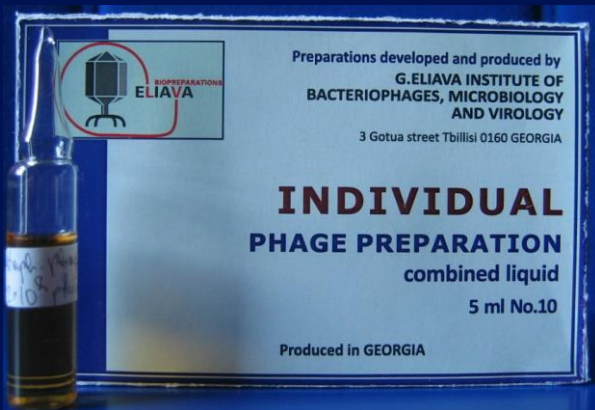
G. Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology, Tbilisi- GÜRCİSTAN



Anti-stafilokokal
Sb-1

Anti-psödomonal
vB_PsaP PAT14

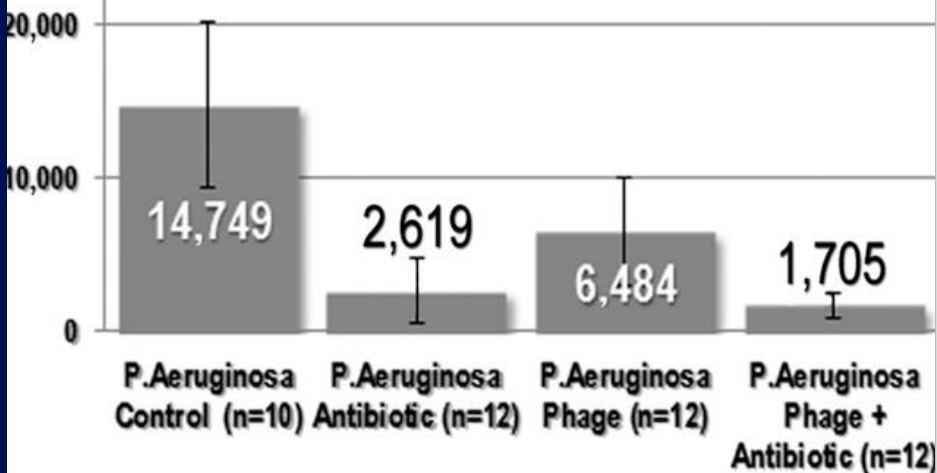
Etkene özel faj



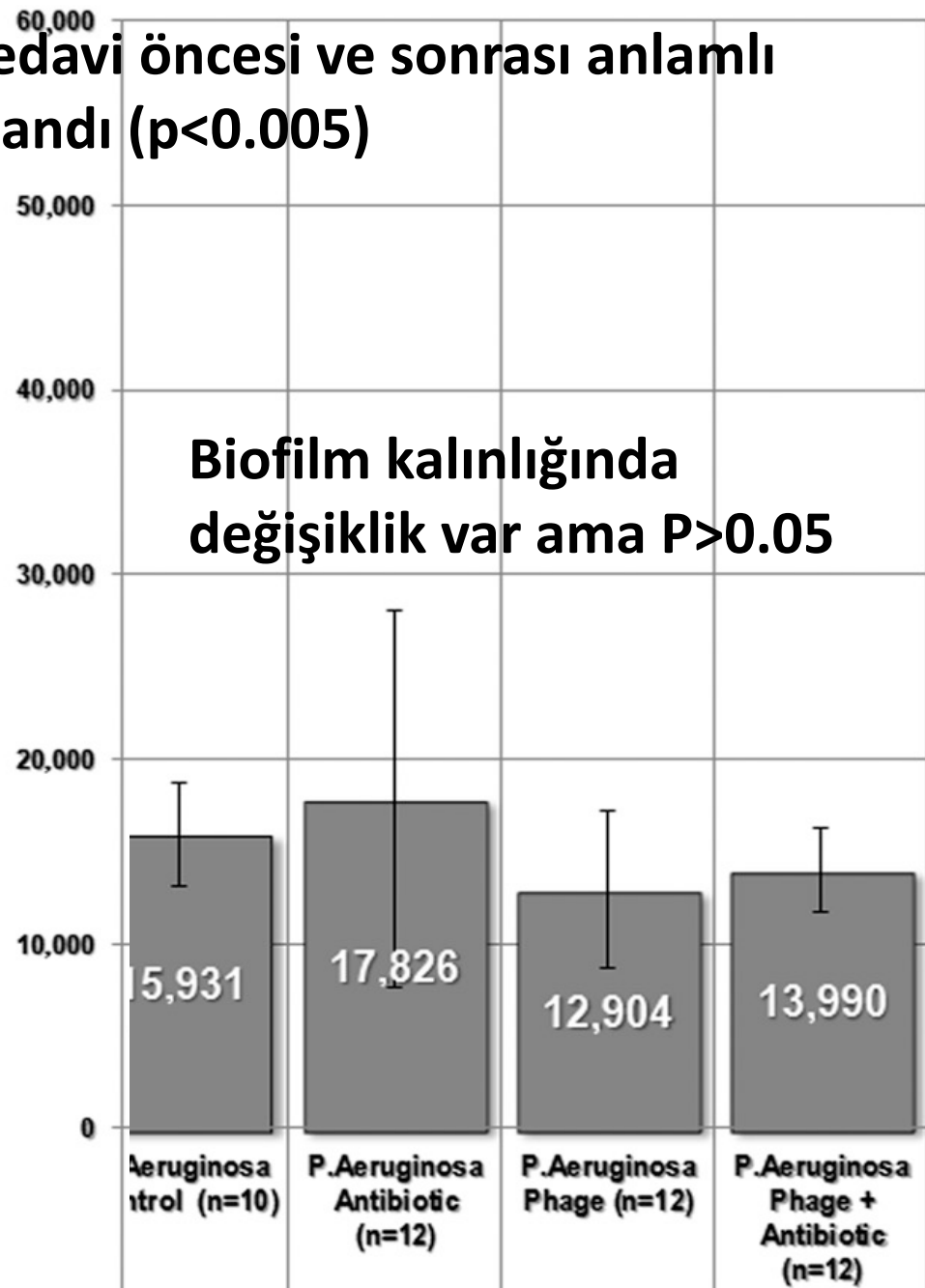
CRP ve lökosit sayılarında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı düşme saptandı ($p < 0.005$)

Kantitatif kültürde üreyen bakteri kolonileri

(kontrol, 14,749; bakteriofaj, 6484 [$p = 0.016$]; antibiotik, 2619 [$p = 0.01$]; antibiotik ve faj 1705 [$p < 0.001$])



Biofilm kalınlığında değişiklik var ama $P > 0.05$



Biofouling: The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

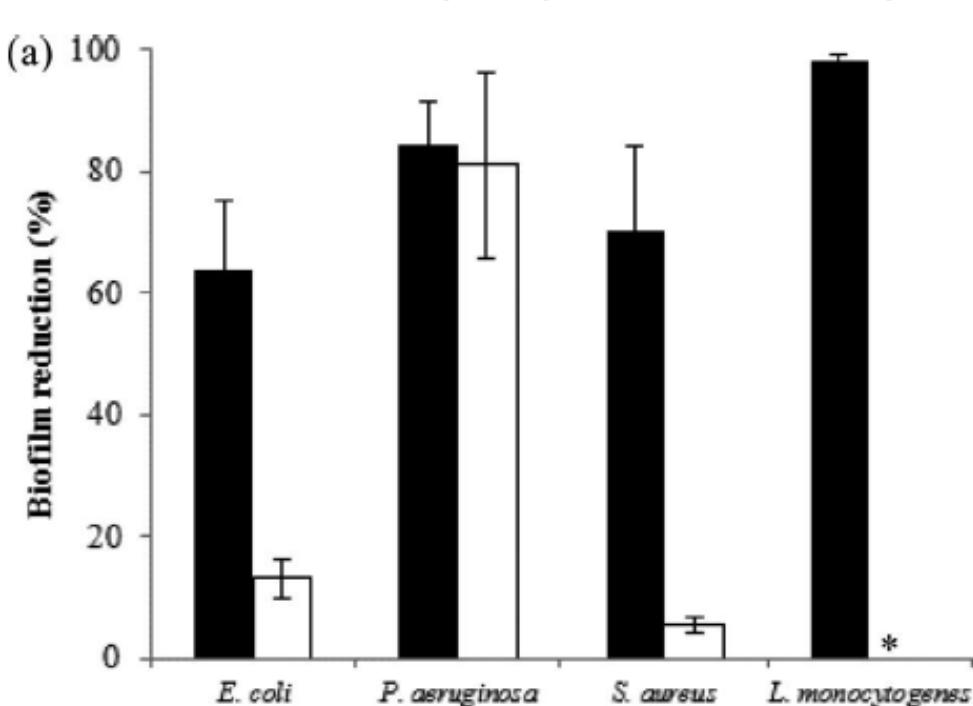
<http://www.tandfonline.com/loi/gbif20>

August 2012, 755–767

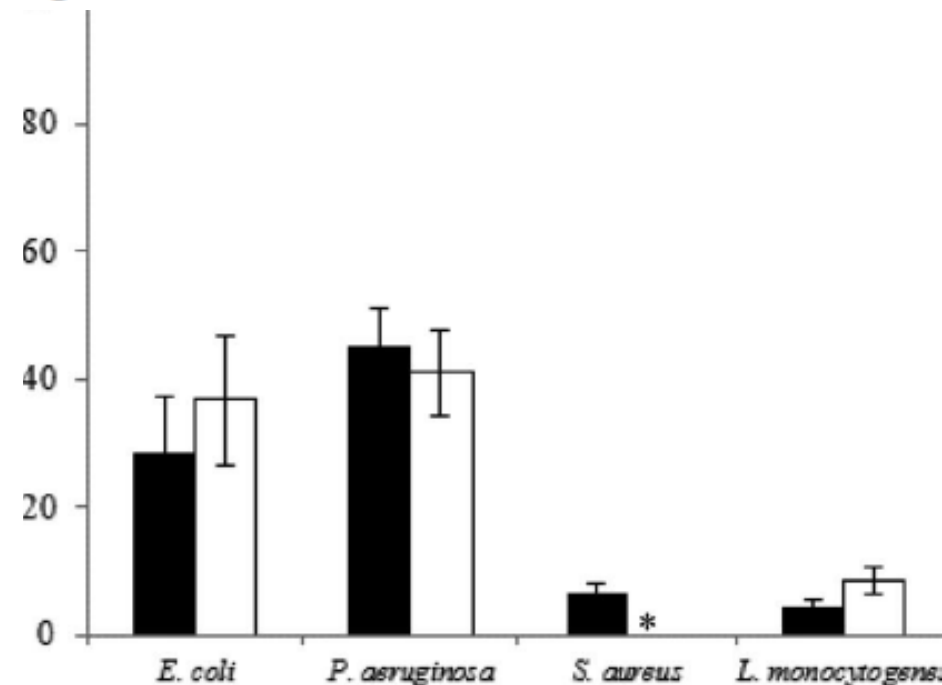
The activity of ferulic and gallic acids in biofilm prevention and control of pathogenic bacteria

Anabela Borges^{a b}, Maria J. Saavedra^b & Manuel Simões^a

^a LEPAE, Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, University of Porto, Rua Dr Roberto Frias, s/n, 4200-465 Porto, Portugal



Biofilm oluşmasını engelleme oranı



Oluşmuş biofilmin parçalanma oranı

%3 asetik asit – yara tedavisi

- Nagoba BS, et al. Acetic acid treatment of pseudomonal postoperative wound infection. J Hosp Infect. 1997 Jul;36(3):243
- Nagoba B, Wadher B, Kulkarne P, Kolhe S. Acetic acid treatment of pseudomonal wound infections. Eur J Gen Med 2008; 5: 104-6
- Salati SA, Rather A. Management Of Pseudomonal Wound Infection. *The Internet Journal of Surgery*. 2009, 20(1)

Stenotrophomonas maltophilia

Tedavide belirleyici faktörler

- Yoğun bakım kolonizasyonu
- Pnömoni gelişmesini takiben bakteriyemi olduğu durumlarda mortalitesi %21-69
- Virülansından sorumlu olan proteaz ve estelaz enzimleri
 - Yabancı cisim üzerinde biofilm oluşturur
- Tedavi problemleri
 - Bakterinin intrensek veya sonradan çoklu antibiyotik direnci olması
 - Duyarlılık testlerinin standardize edilmemiş olması
 - *in vitro* sonuçlar ile klinik yaklaşım arasında yeterli çalışmanın bulunmaması

- İndüklenebilir β -laktamaz: iki metello- β -laktamaz
 - L1 çinko bağımlı, karbapenem dahil tüm β -laktam antibiyotikleri parçalar ve klavulanat ile inhibe olmaz,
 - L2 serin β -laktamaz; sefalosporinaz, klavulanat ile inhibe olabilir
 - Taşınabilir *bal*_{TEM2} ile eksprese edilen TEM-2 direnci için *S.maltophilia* önemli bir rezervuar oluşturur

- Efluks pompası sistemi SmeDEF; bakterinin çoğul dirençli olmasına neden olur
- Aminoglikozid direnci
 - Efluks pompa sistemi
 - Aminoglikozid modifiye enzim
 - Isı-bağımlı direnç; ILPS yapıya bağlanmada yetersizlik ve polimiksin dahil pek çok antibiyotiğe direnç
 - Dış membran değişiklikleri
 - Hedef değişikliği

Trimetoprim-Sülfametaksazol (STX)

- Tedavide önemli bir ajan
- MİK yükselmesi plazmid geçişli *sulI* geni ile ilişkili
- Fosfoglikomutaz (SpgM), klas I integronlar, melanin-benzeri pigment ve biofilm oluşturmaları bakterinin hem virülansı hem de direnci ile ilişkilidir
- Ortamın kuarterner amonyum ve triklosan ile dezenfeksiyonu STX ve çoğul dirençli suşların seçilmesinde baskı oluşturur

Olası tedavi seçenekleri

- Duyarlılık testlerine göre karar verilmelidir

<i>Targeted therapy</i>	Kombinasyon	Monoterapi
Fluoroquinolones	23 (41.8)	5 (9.1)
Carbapenems	16 (29.1)	5 (9.1)
Colistin□	14 (25.5)	0
Piperacillin/tazobactam	14 (25.5)	2 (3.6)
Extended-spectrum cephalosporins*	11 (20.0)	3(5.5)
Aminoglycosides	11 (20.0)^	1 (1.8)
Tigecycline	7 (12.7)	0
Ticarcillin/clavulanic acid	6 (10.9)	1 (1.8)
Trimethoprim/sulfamethoxazole	5 (9.1)	0

Yeni tedavi yaklaşımları

Clinical Microbiology Reviews

Stenotrophomonas maltophilia: an Emerging Global Opportunistic Pathogen

Joanna S. Brooke

Clin. Microbiol. Rev. 2012, 25(1):2. DOI:
10.1128/CMR.00019-11.

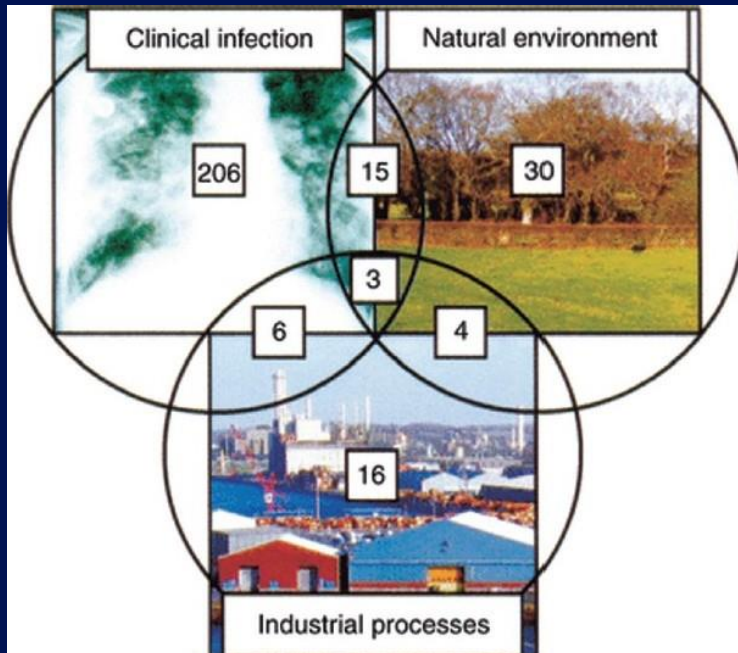
Antimicrobial approach	Mechanism(s)
Antimicrobial peptides	Membrane disruption and cell lysis
Trimethoprim-sulfamethoxazole and tigecycline	Synergy of antimicrobials
Tigecycline and amikacin	Synergy of antimicrobials
Aerosolized colistin and doxycycline	Bactericidal combination therapy
Aerosolized levofloxacin	Bactericidal
Tigecycline	Inhibition of protein synthesis
Moxifloxacin	Bactericidal
Cationic compounds	Interaction with negative charges on cell membrane and cell wall resulting in disruption of binding sites
Nanoemulsions	Membrane fusion and cell lysis
Phage therapy	Cell lysis
Plant oils	Unknown
EGCG from green tea	Membrane damage, inhibition of DNA gyrase
Peptide inhibitor of β -lactamase	Inhibitor of β -lactamase L1
Triple- β -lactamase inhibitor combination	

Burkholderia cepacia

Dost ve Düşman

Karbonu enerji kaynağı olarak kullanır

- Yer altı sularının bio-iyileştirilmesinde
 - Kontamine sular
 - Hidrokarbonlar
- Bitkilerde toprak kökenli, yaprak ve hasat sonrası hastalıklarda biyolojik kontrol saplar



Düşman

- *B. pseudomallei*, *B. mallei* daha çok dünya coğrafyasında belirli bölgelerde endemik olarak insan ve hayvanlarda infeksiyonlara neden olur: Melleidozis ve Ruam
- *Burkholderia cepacia* kompleks (Bcc); dokuz genovar + yedi grup (multilokus sequens tiplendirme)
 - Kistik fibrozisi olan hastalarda
 - Hastane ortamında immünsüprese, yoğun bakım hastaları

Bcc patojenitesinde sorumlu faktörler

- Antibiyotik/biosidal direnci
 - İntrensek direnç (hücre duvar geçişinde etkin LPS ve efluks pompa sistemi)
 - Dezenfektan direnci (nebulizatör gibi cihazların dezenfeksiyonunda yetersizlik)
- Kolonizasyon
 - Motilite (fajel)
 - Adezyon (pilus)
 - Lipaz ve proteaz (metalloproteaz)
- Biofilm üretimi ve Quorum sensing (algılama)

- Epidemiyolojik açıdan daha nadir
 - Hastane infeksiyon izolatları içinde %0.7
 - Riskli gruplarda salgınlara neden olabilir
 - Hastadan hastaya geçiş? (~~barsak kolonizasyonu~~)
 - Çevre kaynak? Dezenfektanlar, sabun, şampuan, petrol ürünleri, cihazlar rezervuar olabilir



ELSEVIER

www.elsevierhealth.com/journals/jhin

Nosocomial bloodstream infections with *Burkholderia stabilis*

F. Otağ^{a,*}, G. Ersöz^a, M. Şalcıoğlu^b, Ç. Bal^b, I. Schneider^c, A. Bauernfeind^c

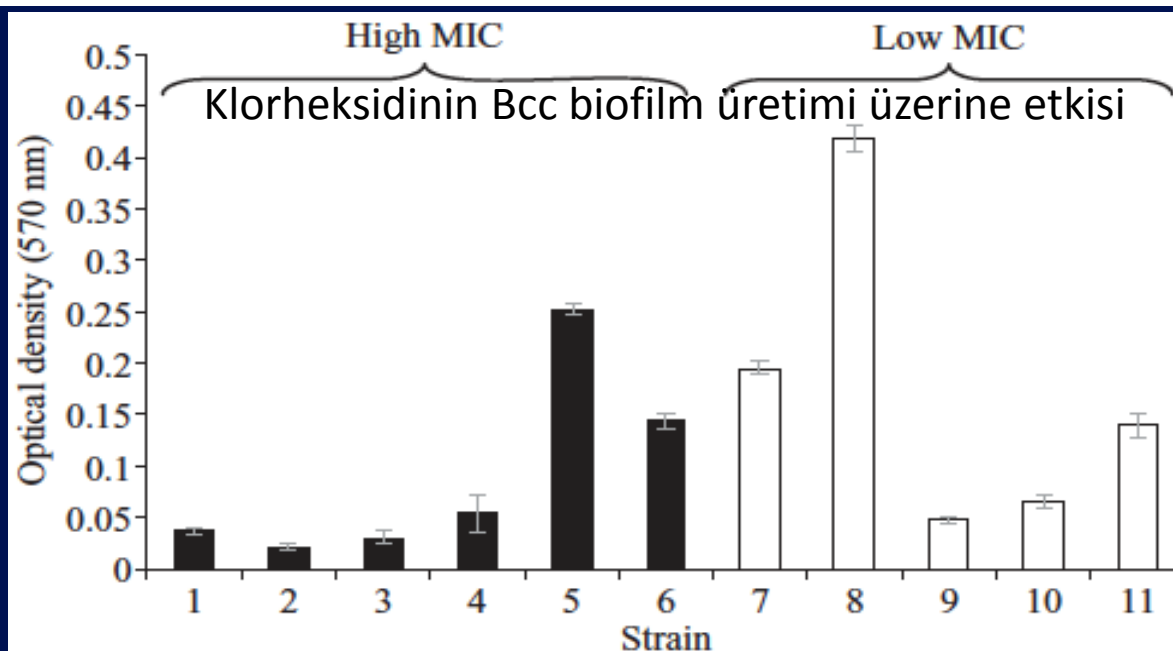
Antibiotics	Isolates from Patients 1-6	Isolate from Patient 7 and two environmental (bronchoscope) strains	Environmental strains from the water distiller
	MIC (µg/mL)		
	RAPD type A	RAPD type B	RAPD type C
Amoxicillin	>512	>512	>512
Amoxicillin/clavulanate	> 512	> 512	>512
Piperacillin/tazobactam	16	>128	>128
Cefotaxime	32	>128	2
Ceftazidime	8	8	16
Cefoxitin	128	>128	8
Aztreonam	64	>128	ND
Meropenem	1	2	16
Imipenem	4	4	4
Ciprofloxacin	1	1	0.25
Tobramycin	8	16	32
Gentamicin	32	32	128
Cotrimoxazole	0.4/7.6	3.2/64	ND

- Çok ilaca ve dezenfektanlara dirençli olma eğilimindedir
 - Uvizl R, et al. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2011
 - Üçüncü sırada (%10) ve %100 ÇİD
 - Rose H, et al. J Antimicrob Chemother. 2009
 - Dezenfektan direnci

Biocide susceptibility of the *Burkholderia cepacia* complex

Helen Rose¹, Adam Baldwin², Christopher G. Dowson² and Eshwar Mahenthiralingam^{1*}

Species and strain name	Chlorhexidine		Cetylpyridinium chloride		Triclosan	Benzalkonium chloride
	MIC (mg/L)	MBC (mg/L)	MIC (mg/L)	MBC (mg/L)	MIC ^a (mg/L)	MIC ^a (mg/L)
<i>B. cepacia</i> (7)						
LMG 17997	100	100	70–100	2000	400	200
ATCC 49709	100	100	>200	500	300	50
IST431	90–100	—	>200	3000	400–450	200
LMG 18821	90–100	300	>200	2000	>500	100



Microbial Stowaways in Topical Antiseptic Products

Christina Y. Chang, M.D., M.P.H., and Lesley-Anne Furlong, M.D.

N ENGL J MED 367;23 NEJM.ORG DECEMBER 6, 2012

Product and Mechanism of Contamination	Clinical Outcome	Responsible Organism*
Iodophor, including povidone-iodine and poloxamer-iodine		
Intrinsic contamination	Peritonitis, replacement of dialysis catheter, pseudoperitonitis, pseudobacteremia, and infection at dialysis catheter insertion site	<i>Burkholderia cepacia</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Extrinsic contamination	None reported	—
Alcohol product		
Intrinsic contamination	Pseudobacteremia	<i>Bacillus cereus</i>
Extrinsic contamination	Bacteremia	<i>Burkholderia cepacia</i>
Chlorhexidine gluconate alone or with cetrimide		
Intrinsic contamination	None confirmed	—
Extrinsic contamination	Death, bacteremia, removal of indwelling central venous catheter in patients with cancer, replacement of dialysis catheter, pseudobacteremia, wound infection, and colonization	<i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Achromobacter xylosoxidans</i> , <i>Ralstonia pickettii</i> , and <i>Serratia marcescens</i>

Tedavi seçenekleri

- Antibiyotik hassasiyet testleri
- β -laktam: Seftazidim, piperasilin/tazobaktam, sefaperazon-sulbaktam ve karbapenem (meropenem/imipenem)
- Sinrjistik aktivite
 - İYİ: Amikasin, tobramisin
 - ORTA: Siprofloksasin, STX

Dizbay M, et al. J Infect Dev Ctries. 2009

Zhou J, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2007

Burkholderia vaccines: are we moving forward?

Leang-Chung Choh, Guang-Han Ong, Kumutha M. Vellasamy, Kaveena Kalaiselvam, Wen-Tyng Kang, Anis R. Al-Maleki, Vanitha Mariappan and Jamuna Vadivelu*

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia

- Kronik akciğer hastalığı olanlarda (KF) *B.cepacia* dış membran proteini içeren intranazal aşı
- Pseudomonaslarla çapraz korunma sağlayabilir

Fotodinamik Antimikrobial Tedavi (FDAT)

- Kistik fibrozisli hastalarında
 - Biofilm tabaksının içindeki bakterilere
- Antibiyotik+ “metilen mavisi (MM), meso-tetra(n-methyl-4-pyridyl)porphine tetra-tosylate” (TMP)
 - Nebulizatör ile uygulanması
- Bakteride genel hasara neden olarak antibiyotiğin etkinliğini arttırmaktadır
 - hücre duvar geçirgenliği artar, enzim yapımı ve efluks pompası bozulur

Altın anahtar-İnfeksiyon kontrol

- Çok ilaca dirençli mikroorganizmaların yayılımının engellenmesi
 - Sağlık personelinin elleri
 - Alkol bazlı anti-septikler
 - İnfeksiyon kontrol demetleri
 - İzolasyon uygulaması
 - Dezenfeksiyon-direnç problemi
 - İki farklı dezenfektanın kullanılması
 - Ortam temizliği
 - Antibiyotik kullanımında kısıtlamalar



Siprofloksasin kullanımı

- Siprofloksasin kullanımı kinolon direncine etkisi tartışmalı

Fluoroquinolone resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates causing nosocomial infection is correlated with levofloxacin but not ciprofloxacin use

International Journal of Antimicrobial Agents 35 (2010) 261–264

Yuarn-Jang Lee^{a,b}, Hsin-Yi Liu^a, Yi-Chun Lin^{a,b}, Kuo-Lun Sun^c, Chi-Li Chun^d, Po-Ren Hsueh^{e,*}

- Karbapenem direnç oranlarında artışa sebep olmakta
 - Yoğun bakım ünitesinde kullanımının kısıtlanması
 - Karbapenem dirençli izolat oranı azalma ($P = .0351$) ve infeksiyon hızında azalma ($P = .0006$)
 - Siprofloksasin infeksiyon ve izolasyon oranlarında azalma ($P = .0017$) ve ($P = .0001$)
 - Sefepime-dirençli infeksiyon hızında azalma ($P = .004$) oranda değişiklik yok
 - Piperacillin-tazobactam-direncinde değişiklik yok

Sonuç

- Hastaya özelleştirilmiş tedavi seçenekleri
- Ampirik tedavi:
 - Hastanenin antibiyotik duyarlılık sonuçları
- Özgün tedavi
 - Hızla deeskalasyon
- Enfeksiyon kontrol programları

