

ÇOKLU ANTİBİYOTİK DİRENCİ GÖSTEREN YOĞUN BAKIM İZOLATI PSEUDOMONAS AERUGINOSA KÖKENLERİNİN TİKARSİLİN/KLAVULANİK ASİT KOMBİNASYONUNA İN-VİTRO DUYARLILIKLARI

Alper TÜNGER¹, Leyla AKDAŞ², Mehmet Ali ÖZİNEL¹,
Sercan ULUSOY², Kemal YÜCE²

ÖZET

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan infeksiyon etkeni olarak soyutlanan ve çoklu antibiyotik direnci gösteren 105 *Pseudomonas aeruginosa* kökeninin tikarsilin/klavulanik aside karşı in-vitro duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Diğer antipsödomonal ilaçlar ile karşılaştırıldığında, çoğul dirençli kökenlere karşı tikarsilin/klavulanik asidin daha iyi bir in-vitro etkinliğe sahip olduğu gözlenmiştir.

SUMMARY

In-vitro sensitivities of multiply antibiotic resistant Pseudomonas aeruginosa strains isolated from patients in intensive care units to ticarcillin/clavulanic acid.

In-vitro sensitivities of 105 multiply antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients in intensive care units, against ticarcillin/clavulanic acid were investigated by using micro-dilution method. It was observed that ticarcillin/clavulanic acid had better in-vitro activity on multiply resistant strains when compared with other antipseudomonal agents.

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa doğada yaygın olarak bulunan bir bakteri olmasına karşın, sağlıklı insanlarda nadiren infeksiyon oluşturur. İnfeksiyon saptanan olguların çoğunda bireyin savunma mekanizmalarında bir defekt söz konusudur. Toplum kökenli *P.aeruginosa* infeksiyonları konağın bağışık yanıtının yeterli olması durumunda lokalize olma eğilimindedir (11). Bu infeksiyonlardan soyutlanan kökenler çoğunlukla antipsödomonal beta-laktamlara, aminoglikozitlere ve bazı kinolonlara oldukça duyarlıdır ve tedavide büyük sorunlarla karşılaşmaz (3). Buna karşın *P.aeruginosa* önemli bir nozokomiyal infeksiyon etkenidir ve bu infeksiyon etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Yoğun bakım infeksiyonları söz konusu olduğunda ise birinci sıraya çıkmaktadır (2). Üstelik bu kökenler, diğer birçok bakteri türü gibi, antibiyotiklerin çok yaygın kullanıldığı bu birimlerde yüksek düzeylerde antibiyotik direnci göstermekte ve tedavide büyük sorunlarla karşılaşmaktadır. Değişik antipsödomonal ilaçlara çoklu direnç nedeniyle yoğun bakım izolatu *P.aeruginosa* infeksiyonlarında mortalite ve morbidite yüksek oranlardadır (11).

Tikarsilin/klavulanik asit uzun yıllardan beri kullanımda olmasına karşın, ülkemizde yeni kullanıma giren bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonudur. Anti-

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2- Klinik Bakterioloji ve Infeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova, İzmir.

psödomonal etkinliğe de sahip geniş etki alanlı bir antibakteriyel olan tikarsilin/klavulanik asit çoğul dirençli yoğun bakım izolatlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde bir seçenek olabilir. Çalışmada buna yönelik olarak tikarsilin/klavulanik asidin çoğul dirençli yoğun bakım izolatı *P.aeruginosa* kökenlerine in-vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı'na yoğun bakım ünitelerinden gönderilen hastalık örneklerinden soyutlanan ve çoklu direnç gösteren (piperasilin, aztreonam, seftazidim, sefepim, imipenem ve meropenem gibi antipsödomonal beta-laktamlara; gentamisin, amikasin ve siprofloksasinden iki ya da daha fazlasına in-vitro dirençli olduğu belirlenen) 105 *P.aeruginosa* kökeni çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya alınan 105 kökenin tikarsilin/klavulanik aside karşı in-vitro duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile (SmithKline Beecham'dan sağlanan tikarsilin/klavulanik asit kullanılarak) araştırılmıştır. Bakteri tanımlamaları API ZONE (bioMérieux) ile, duyarlılık testleri NCCLS (9) önerilerine uyularak disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. Minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) $\leq 64/2$ mg/L olan kökenler duyarlı, $\geq 128/4$ mg/L olan kökenler dirençli olarak değerlendirilmiştir. Kontrol kökeni olarak *P.aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çoklu dirençli 105 *P.aeruginosa* kökeninin değişik antipsödomonal antibiyotiklere duyarlılık oranları tabloda gösterilmiştir. İncelenen 105 kökenin MİK₉₀ değeri 32/1, MİK₅₀ değeri ise 128/4 mg/L olarak bulunmuştur.

Tablo. 105 *P.aeruginosa* kökeninin duyarlılıkları*.

Antimikrobiyal madde	Duyarlılık (%) n=105
Piperasilin	14
Aztreonam	18
Seftazidim	30
Sefepim	31
İmipenem	54
Meropenem	56
Siprofloksasin	62
Tikarsilin/klavulanik asit	69

* Tikarsilin/klavulanik asit duyarlılığı mikrodilüsyon yöntemi ile, diğer antimikrobiyallerin duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

TARTIŞMA

Nozokomiyal infeksiyonlarda, özellikle yoğun bakım infeksiyonlarında *P.aeruginosa* birçok antibiyotiğe dirençli olmasının yanısıra, tedavi sırasında direnç geliştirmesi nedeniyle de önemli sorunlara neden olur (13). Piperasilin, mezlosilin gibi üreidopenisilinler; karbenisilin, tikarsilin gibi karboksipenisilinler, seftazidim, sefoperazon, sefepim gibi sefalosporinler; aztroenam, karbapenemler, aminoglikozitler ve siprofloksasin antipsödomonal etkili antibiyotiklerdir. Antipsödomonal etkili antibakteriyellerin büyük çoğunluğunu beta-laktam antibiyotikler oluşturmaktadır (5,8,10).

P.aeruginosa'da beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç başlıca üç yolla gelişir. Birinci yol penisilin bağlayan proteinlerde kromozomal mutasyonla oluşan değişikliklerdir. Ancak bu yolun direnç gelişimindeki rolü kısıtlıdır. İkinci yol porin proteinlerindeki mutasyonlarla antibiyotiğin hücre içine girişinin engellenmesidir ki, bu tür direnç karbapenemler de dahil olmak üzere tüm beta-laktamlara karşı oluşur. Bu yolla oluşan direnç özellikle enzimatik dirençle beraber olduğunda önem kazanmaktadır. *P.aeruginosa*'nın beta-laktam direncinde üçüncü ve en önemli yol ise beta-laktamazlarla oluşan enzimatik inaktivasyondur. Beta-laktamazlara bağlı direnç özellikle antibiyotik kullanımının yaygın olduğu yoğun bakım üniteleri, hematoloji üniteleri ve yanık ünitelerinde sıklıkla ortaya çıkar (12). *P.aeruginosa* çoğunlukla moleküler sınıflamaya göre sınıf C'den Amp C tipi kromozomal beta-laktamazlar salgılamakla beraber, daha az olarak plazmid kökenli beta-laktamazlar da üretir. Bu enzimler indüklenebilir özelliktedir. *P.aeruginosa*'nın kromozomal kaynaklı beta-laktamazları beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezler (1,4,6). Kendisi geniş etki alanlı antipsödomonal bir penisilin olan tikarsilinin klavulanik asitle kombinasyonu, tikarsiline birçok beta-laktamaz türüne karşı dayanıklılık kazandırırken, kromozomal kökenli Grup 1 beta-laktamazlara karşı bir stabilite sağlamaz. Bu nedenle bu kombinasyon indüklenebilir özellikteki enzimleri bol miktarda salgılayan *P.aeruginosa*'ya karşı tikarsiline göre etkinlik açısından belirgin bir üstünlük kazandırmaz. Bir başka deyişle tikarsiline dirençli *P.aeruginosa* kökenleri genellikle tikarsilin/klavulanik asit kombinasyonuna da dirençlidirler (4,14).

Bu çalışmada ülkemizde kullanıma yeni giren tikarsilin/klavulanik asidin 105 *P.aeruginosa* kökenine etkinlik oranı % 69 olarak bulunmuştur. Saptanan % 31 oranındaki direnç diğer antipsödomonallere oranla daha düşüktür. Bu sonuçlara göre karbapenemlere duyarlılığın daha düşük olduğu çoğul dirençli yoğun bakım kökenlerinde, tikarsilin/klavulanik asit iyi bir seçenek gibi durmaktadır. Ancak, sonuçlar değerlendirilirken incelemeye alınan kökenlerin Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin sadece yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalardan soyutlandığı göz önünde bulundurulmalıdır. İncelemeye alınan bakterilerin belirli sayıda klondan yayılmış olma olasılığı söz konusudur. Bu nedenle araştırma sonuçları bu alanlar için epidemiyolojik veri niteliğindedir.

Ülkemizde kullanıma yeni girmesi nedeniyle bu konuda yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak yurt dışında uzun yıllardır klinik kullanımda olan tikarsilin/klavulanik asidin antipsödomonal etkinliğinin iyi olduğu konusunda yayınlar vardır. Thornsberry (14)'nin çok sayıda izolatla yaptığı sürveyans çalışmasında *P.aeruginosa*'da tikarsilin/klavulanik asit duyarlılığı 1991 yılında % 92,6, 1992 yılında ise % 87 olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada *P.aeruginosa*'ya karşı 16 değişik antipsödomonalin in-vitro etkinliği araştırılmış, tikarsilin/klavulanik aside duyarlılık % 90 olarak bulunmuştur (7). Aynı çalışmada tek başına tikarsilin duyarlılığının % 84 oranında saptanması klavulanik asitle kombinasyonun tikarsilinin antipsödomonal etkinliğini arttırmada etkisinin olmadığını destekle-

mektedir.

Ülkemizde yeni kullanım alanına giren, ancak yurt dışında uzun zamandır kullanımda olan tikarsilin/klavulanik asit, çalışmamız sonuçlarına göre antibiyotiklere çoklu direnç gösteren *P.aeruginosa* kökenlerinde iyi bir seçenek gibi görünmektedir. Ancak, bu konuda ülkemizden yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Bush K: Characterization of beta-lactamases, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 259 (1989).
- 2- Eraksoy H: Pseudomonas cinsindeki bakterilerin hastane infeksiyonlarındaki önemi, *Klinik Derg* 2: 113 (1989).
- 3- Gilligan PH: Pseudomonas and Burkholderia, "Murray PR, Baron GJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6. baskı" kitabında s. 509, American Society for Microbiology, Washington (1995).
- 4- Jacoby GA, Medeiros AA: More-extended-spectrum beta-lactamases, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 1697 (1991).
- 5- Korvick JA, Yu VI: Antimicrobial agent therapy for Pseudomonas aeruginosa, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2167 (1991).
- 6- Livermore DM: Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clin Microbiol Rev* 8: 557 (1995).
- 7- Louie A, Baltch AL, Smith RP: Gram-negative bacterial surveillance in diabetic patients, *Infect Med* 10: 33 (1993).
- 8- Masuda N, Ohya S: Cross-resistance to meropenem, cepheims, and quinolones in Pseudomonas aeruginosa, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1847 (1992).
- 9- NCCLS: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, Document M7-A2, NCCLS, Villanova (1990).
- 10- Neu HC: The crisis in antibiotic resistance, *Science* 257: 1064 (1992).
- 11- Pollack M: Pseudomonas aeruginosa, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s. 1980, Churchill Livingstone Inc, New York (1995).
- 12- Sanders CC: Beta-lactamases of Gram-negative bacteria: New challenges for new drugs, *Clin Infect Dis* 14: 1089 (1992).
- 13- Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP: Major trends in the microbial etiology of nosocomial infections, *Am J Med* 91 (Suppl B): 72 (1991).
- 14- Thornsberry C: Trends in bacterial susceptibility to ticarcillin/clavulanate, *Infect Dis Clin Practice* 4 (Suppl 3): 127 (1995).