

YOĞUN BAKIM HASTALARINDAN İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE İZEPAMİSİN VE DİĞER AMİNOGLİKOZİDLERE DİRENÇ

Kemalettin AYDIN, Rahmet ÇAYLAN, İftihar KÖKSAL,
Uğur KOSTAKOĞLU, Özlem BAYRAKTAR, Müge ÜSTÜNAKIN

ÖZET

Ülkemizde henüz kullanıma girmiş olan izepamisine ve diğer aminoglikozid grubu antibiyotiklere direnç 269 Gram negatif bakteride araştırılmıştır. İzepamisine (İ) % 39.4, amikasin (A) % 49.8, tobramisin (T) % 52.4, gentamisin (G) % 61.7 oranında direnç saptanmıştır. İzepamisin direnci diğer aminoglikozidlerden düşük bulunmuştur ($p=0.019$). İ, A, T, G direnci *Pseudomonas* suşlarında sırası ile % 57.2, % 63.2, % 82, % 79.4 oranında, *Acinetobacter* suşlarında sırası ile % 64.1, % 73.5, % 18.8, % 64.1 oranında bulunmuştur. *Acinetobacter* suşlarında tobramisin direnci istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ($p=0.00$). İ, A, T, G direnci *Klebsiella* suşlarında sırası ile % 3.3, % 16.6, % 36.6, % 43.3 oranlarında, *E.coli* suşlarında % 3.4, % 10.3, % 17.2, % 24.1 oranlarında, *Enterobacter* suşlarında % 3.7, % 14.8, % 33.3, % 33.3 oranlarında, *Serratia* suşlarında ise % 15.3, % 69.2, % 76.9 ve % 76.9 oranlarında saptanmıştır.

Klinik kullanıma girmeden önce bile izepamisine direnç oranının önemli boyutta olduğu saptanmış ve ampirik tedavide bu durumun göz önünde bulundurulması gerektiği, direncin yayılmasını önlemek için uygun antibiyotik kullanım politikalarının izlenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

The frequency of resistance to isepamicin and other aminoglycosides in Gram negative bacteria isolated from intensive care unit patients.

Resistance to aminoglycosides including isepamicin, a newly-available antibiotic in our country, was evaluated in 269 strains of Gram negative bacteria isolated from intensive care unit patients. The frequency of resistance to the aminoglycosides was found as follows; isepamicin (I) 39.4%, amikacin (A) 49.8%, tobramycin (T) 52.4%, gentamicin (G) 61.7%. Resistance to isepamicin was found significantly lower ($p=0.019$). Resistance to I, A, T, G were found as 57.2%, 63.2%, 82%, 79.4% for *Pseudomonas* spp. and 64.1%, 73.5%, 18.8%, 64.1% for *Acinetobacter* spp. Resistance to T in *Acinetobacter* spp. was found significantly lower ($p=0.00$). Resistance to I, A, T, G were found as 3.3%, 16.6%, 36.6%, 43.3% in *Klebsiella* spp.; 3.4%, 10.3%, 17.2%, 24.1% in *E.coli*; 3.7%, 14.9%, 33.3%, 33.3% in *Enterobacter* spp., 15.3%, 69.2%, 76.9% and 76.9% in *Serratia* spp.

Prior to the introduction in isepamicin into the clinical usage the high resistance rate was determined. Therefore we conclude that ampic antibiotic treatment should be considered in the light of these results and application of suitable antibiotic usage guidelines is necessary.

GİRİŞ

Aminoglikozid grubu antibiyotikler özellikle hastane kaynaklı infeksiyonların tedavisinde sık kullanılmakta olan antibiyotiklerdir. İzepamisin ülkemizde henüz klinik kullanıma girmiş olan, geniş spektrumlu, aminoglikozid grubu bir antibiyotiktir. Modifiye gentamisin B molekülüdür; bildirilen potens, spektrum ve farmakokinetik özellikleri ile amikasinine benzer. Çok sayıda araştırmacı tarafından 6'-aminoasetiltransferaz-I [AAC(6')-I] enzimine, amikasin ile karşılaştırıldığında, izepamisinin daha yüksek düzeyde stabiliteye sahip olduğu gösterilmiştir (7,8). Bu nedenle 6' aminoasetiltransferaz [AAC (6')] direnç enzimlerini yüksek prevalansta taşıyan *Paeruginosa* suşlarına veya hastanelerde sıklıkla etken olarak izole edilen enterik Gram negatif çomaklara, ayrıca amikasinine dirençli Gram pozitif kok suşlarına karşı da etkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda, hastanemiz yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen Gram negatif bakterilerin aminoglikozid grubu dört antibiyotiğe direnç durumları inceleyerek, henüz kullanıma girmiş olan izepamisinin ampirik tedavideki yeri ortaya konmaya çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

KTÜ Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesinde yatırılarak takip edilmekte olan hastalardan alınan örneklerden izole edilen Gram negatif bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotiklere duyarlılıkları Sceptor sistemi (Becton Dickinson) kullanılarak yapılmıştır. İzepamisin duyarlılığı "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)" önerilerine göre disk difüzyon testi ile araştırılmıştır (9). ≥ 17 mm inhibisyon zonu duyarlı, ≤ 14 mm inhibisyon zonu dirençli olarak değerlendirilmiştir. *E.coli* ATCC 35218 ve *Paeruginosa* ATCC 27853 kontrol suşları olarak kullanılmıştır.

BULGULAR

İzole edilen Gram negatif bakterilerin aminoglikozid grubu antibiyotiklere duyarlılıkları incelendiğinde; izepamisine % 39.4, amikasinine % 49.8, tobramisinine % 52.4, gentamisinine % 61.7 oranında dirençli oldukları saptanmıştır (Tablo 1). İzepamisin direnci, diğer aminoglikozidlerinki ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur ($p=0.019$).

Tablo 1. Gram negatif bakterilerde aminoglikozid grubu antibiyotiklere direnç (%).

Antibiyotik	Dirençli/toplam suş sayısı	Dirençli
İzepamisin	106/269	39.4
Amikasin	134/269	49.8
Tobramisin	141/269	52.4
Gentamisin	166/269	61.7

Suşlara göre aminoglikozid direnci tablo 2'de gösterilmiştir. *Acinetobacter* suşlarında tobramisin direnci anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0.00$). Diğer bakteriler için izepamisin diğer 3 aminoglikozidden daha etkili olarak saptanmıştır.

Tablo 2. Gram negatif bakterilerde aminoglikozid direnci*.

Bakteri	İzepamisin	Amikasin	Tobramisin	Gentamisin
<i>Pseudomonas</i> spp.	57.2 (67/117)	63.2 (74/117)	82 (96/117)	79.4 (93/117)
<i>Acinetobacter</i> spp.	64.1 (34/53)	73.5 (39/53)	18.8 (10/53)	64.1 (34/53)
<i>Klebsiella</i> spp.	3.3 (1/30)	16.6 (5.30)	36.6 (11/30)	43.3 (13/30)
<i>E.coli</i>	3.4 (1/29)	10.3 (3/29)	17.2 (5/29)	24.1 (7/29)
<i>Enterobacter</i> spp.	3.7 (1/27)	14.8 (4/27)	33.3 (9/27)	33.3 (9/27)
<i>Serratia</i> spp.	15.3 (2/13)	69.2 (9/13)	76.9 (10/13)	76.9 (10/13)

* % direnç (dirençli suş sayısı/toplam suş).

TARTIŞMA

İzepamisin, ülkemizde yeni kullanıma girmesi, düşük toksisitesi, az sayıda aminoglikozid modifiye edici enzim ve permeabilite mutasyonlarından etkilenmesi gibi avantajları olan yeni bir aminoglikozid antibiyotiktir. İzepamisini inaktive edici enzimlerin varlığı coğrafik bölgelere göre değişebilmekle birlikte, düşük oranda gösterilmiştir (8,14).

Aminoglikozid duyarlılığına yönelik ülkemizden yapılan çalışmalar incelendiğinde, Akalın ve ark. (1) 1988'de gentamisin, tobramisin ve amikasin için sırası ile % 54, % 35 ve % 0.9 oranında direnç saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise gentamisin, tobramisin ve amikasin için sırası ile % 61.4, % 52.4, % 49.8 oranlarında ve izepamisin için de % 39.4 oranında direnç saptanmıştır (Tablo 1). 1996 yılında Türkiye'deki 15 hastaneden toplanan 707 örnekte aminoglikozid direnç mekanizmalarının araştırıldığı çalışmada ise, en az bir aminoglikozide dirençli bulunan bakterilerde izepamisin direnci % 28.6 oranında bulunmuştur. Bu çalışma ile Türkiye'de Gram negatif bakterilerin birçok aminoglikozid modifiye edici enzim oluşturdukları gösterilmiştir (6). Över ve ark. (10)'nın yaptıkları çalışmada da en az bir aminoglikozide dirençli bulunan bakterilerde izepamisin direnci % 29.2 oranında bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Ülkemizde Gram negatif çomaklarda saptanan aminoglikozid direnci.

	İzepamisin	Amikasin	Tobramisin	Gentamisin
Akalın ve ark. (1)	-	0.9	35	54
Gür ark. (6)	28.6*	44.5*	88.9*	88.5*
Över ve ark. (10)	29.2*	48.2*	93.2*	91.5*
Bu çalışma	39.4	49.8	52.4	61.7

* En az bir aminoglikozide dirençli bulunan suşlardaki direnç yüzdeleridir.

Aminoglikozidlere karşı direnç gelişiminin, kullanımına paralel olarak arttığı bilinmektedir (11,16). Henüz kullanımında olmamasına rağmen izepamisine karşı saptadığımız yüksek direnç aminoglikozid modifiye eden AAC(6')-I enziminin ülkemizde yaygın bulunması ile açıklanabilir. Çünkü bu enzimi taşıyan suşlar diğer aminoglikozidlerin yaygın kullanımını ile seçilerek yayılabilirler (10).

Pseudomonas suşlarında saptanan yüksek aminoglikozid direnci, bölgemiz suşlarının da dahil olduğu ve aminoglikozidlere direnç mekanizmalarının araştırıldığı çalışma sonuçları göz önünde bulundurulursa (6,10) aminoglikozid modifiye edici enzimlere ve permeabilite değişikliklerine bağlanabilir. Över ve ark. (10)'nın çalışmasında *Pseudomonas* suşlarında saptanan yeni aminoglikozid modifiye edici enzimlerin, izepamisin ve amikasin da-

hil olmak üzere tüm aminoglikozidlere artan dirence sebep olduğu gösterilmiştir. *Pseudomonas* suşlarımızda son on yıla ait antibiyotik duyarlılığı incelendiğinde, amikasin direncin yıllar içerisinde artarak, 1988'de % 3.6 oranından 1998'de % 32.4'e, 2000'de ise % 63.2'ye ulaştığı görülmektedir (4). Amikasinin bu dönem içerisinde hastanemizdeki en sık kullanılan aminoglikozid olması ve bu çalışmamızdaki suşlarımızın yoğun bakım ünitesi ağırlıklı olmaları da direnç oranındaki yüksekliği açıklamaktadır. Tünger ve ark. (15) yoğun bakım *P.aeruginosa* suşlarında saptanan direnç oranlarını, diğer kliniklerden izole edilenler ile karşılaştırdıklarında, antibiyotik duyarlılıklarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olarak bulmuşlardır. Amikasin duyarlılığı yoğun bakımda % 29 iken, yoğun bakım dışı kökenlerde % 77 olarak saptanmıştır. *Pseudomonas* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırıldığı çalışmalarda amikasin % 12-47 gibi farklı oranlarda direnç bildirilmesi, aminoglikozid direncinin ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye farkettiğini göstermektedir (3,17).

Acinetobacter suşlarında aminoglikozid direnci, izepamisin, gentamisin ve amikasin için yüksek olarak saptanırken, tobramisin direnci anlamlı oranda düşük bulunmuştur ($p=0.00$). Çeşitli aminoglikozid modifiye eden enzimler bakterinin cins ve türlerine göre farklı sıklıkta bulunmaktadır (10). Tobramisin direncinin düşük olması, *Acinetobacter* suşlarında daha çok gentamisin, amikasin ve izepamisine direnç sağlayan ve çeşitli kombinasyonlarda birarada bulunabilen AAC(3)-I, AAC(6')-I, APH(3')-I, APH(3')-IV enzimlerinin yaygın bulunması ile açıklanabilir (12,14).

Klebsiella ve *Enterobacter* suşlarımızda saptanan gentamisin ve tobramisin direnci yüksek oranda iken, amikasin ve özellikle izepamisin direnci belirgin olarak düşük bulunmuştur. *Klebsiella pneumoniae* suşlarıyla yapılan çalışmalarda gentamisin direnci % 64.8-72 ve amikasin direnci % 18.7-24 olarak bulunmuştur (18,19). Amikasin direncimiz bu çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte gentamisin direncimiz daha düşüktür. Gentamisinin yaklaşık 15 yıl gibi uzun bir süredir hastanemizdeki hiç kullanılmıyor olması, saptadığımız daha düşük direnç oranını açıklayabilir.

E.coli suşlarında aminoglikozid direnci dikkati çekecek düzeyde düşük saptanmıştır. Akıncı ve ark. (2) yatan hastalardan izole edilen *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *Enterobacter* suşlarında gentamisine % 61, amikasin % 20 oranında direnç saptamışlardır. Elde edilen değişik sonuçlar, hastanelerde antibiyotik kullanım farklılığından kaynaklanabilir.

Serratia suşları bizim de saptadığımız gibi, aminoglikozid ve diğer antibiyotiklere karşı yüksek direnç göstermesi ile dikkat çekmektedir (5,13).

Günümüzde dirençli bakterilerin sebep olduğu infeksiyonlar gerek klinik, gerekse ekonomik açıdan giderek büyüyen bir sorun haline almıştır. Son yıllarda kullanıma girmiş olan geniş spektrumlu antibiyotiklere de hızla direnç gelişmektedir. Suşlarımızda saptadığımız aminoglikozid direnç oranlarının azımsanmayacak boyutta olduğu, izepamisine karşı, henüz kullanıma girmeden bile, % 39.4 oranında direnç saptaması, acilen uygun antibiyotik kullanım politikalarının izlenmesi gerekliliğini gözler önüne sermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın HE, Torun M, Alaçam R: Aminoglycoside resistance patterns in Turkey, *Scand J Infect Dis* 20:199 (1988).
- 2- Akıncı E, Karahan M, Karabiber N, Kılıç H: Hastanede yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole edilen *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Enterobacter* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz araştırılması ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi, *ANKEM Derg* 14:65 (2000).

- 3- Aslan G, Seyrek A, Ulukanlıgil M: Şanlıurfa yöresinde izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının bazı antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 14:32 (2000).
- 4- Aydın K, Çaylan R, Köksal İ, Volkan S, Öksüz R: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılığı, *Hastane Enfeksiyonu Derg* 4:92 (2000).
- 5- Coria-Jimenez R, Ortiz-Torres C: Aminoglycoside resistance patterns of *Serratia marcescens* strains of clinical origin, *Epidemiol Infect* 112:125 (1994).
- 6- Gür D, Ünal S, Miller GH, Hare RS, Naples L, Sabatelli FJ, Shaw KJ: Prevalence of aminoglycoside resistance mechanisms in Turkish Hospitals in 1996, Abstracts of the ICAAC, C-31, p. 51 (1997).
- 7- Jones RN: Isepamicin: microbiological characteristics including antimicrobial potency of spectrum of activity, *J Chemother* 7 (Suppl 2):7 (1995).
- 8- Miller GH, Sabatelli FJ, Naples L, Hare RS, Shaw KJ: The changing nature of aminoglycoside resistance mechanisms and the role of isepamisin-A new broad spectrum aminoglycoside, The Aminoglycoside Resistance Study Groups, *J Chemother* 7 (Suppl 2):31 (1995).
- 9- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, 7th ed. Approved Standard M2-A7, NCCLS, Villanova, Pa (2000).
- 10- Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH: Gram negatif bakterilerde aminoglikozid antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları: Son gelişmeler ve Türkiye sonuçları, *Flora* 5:168 (2000).
- 11- Saavedra S, Vera D, Rámirez-Ronda CH: Susceptibility of aerobic Gram-negative bacilli to aminoglycosides. Effects of 45 months of amikacin as first line aminoglycoside therapy, *Am J Med* 80(6B):65 (1986).
- 12- Seward RJ, Lambert T, Towner KJ: Molecular epidemiology of aminoglycoside resistance in *Acinetobacter* spp, *J Med Microbiol* 47:455 (1998).
- 13- Sofianou D, Proya E, Kondodimou A: In-vitro susceptibility of clinical isolates of *Serratia* species to antimicrobial agents, *J Chemother* 2:79 (1990).
- 14- The Aminoglycoside Resistance Study Groups: The most frequently occurring aminoglycoside resistance mechanisms-combine results of surveys in eight regions of the world, *J Chemother* 7 (Suppl 2):17 (1995).
- 15- Tünger A, Yamazhan T, Yüksel E, Özkan F: Yoğun bakım üniteleri ve diğer kliniklerde yatan hastalardan soyutlanan *P.aeruginosa* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 11:26 (1997).
- 16- Van Landuyt HW, Boelaert J, Glibert B, Gordts B, Verbruggen AM: Surveillance of aminoglycoside resistance. European data, *Am J Med* 80 (6B):76 (1986).
- 17- Yapar N, Ulusoy S, Arda B, Tünger A: Hastane enfeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde beta-laktamaz aktivitesi ve antibiyotik direnci, *Enfeksiyon Derg* 13:51 (1999).
- 18- Yücesoy M, Abacıoğlu YH, Yuluğ N: Nozokomiyal *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde çoklu antibiyotik direnci, *Enfeksiyon Derg* 10:225 (1996).
- 19- Yücesoy M, Biberöglü K, Yuluğ N: Enfeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılık paternlerinin E testi ile araştırılması, *Enfeksiyon Derg* 10:229 (1996).