

TÜRKİYE'DE DEĞİŞİK MERKEZLERDE AMİNOGLİKOZİD DİRENCİ

Güher GÖRAL

Aminoglycoside resistance in various institutions in Turkey.

Aminoglikozid antibiyotikler *Enterobacteriaceae* ailesinin birçok üyesi başta olmak üzere, *Pseudomonas*'lar dahil aerop tüm Gram negatif bakterilere etkilidirler. Stafilokok ve enterokok türlerinde de etkili olup; diğer Gram pozitif bakteriler ile anaeroblar aminoglikozidlerden etkilenmezler (14,15,24).

Konsantrasyon depandan bakterisidal etkili olan, parenteral uygulanan ve post-antibiyotik etki gösteren aminoglikozidlerin belli başlı üyeleri tablo 1'de gösterilmiştir (2).

Tablo 1. Çok kullanılan aminoglikozidler.

Streptomyces grubu	Micromonospora grubu
Streptomisin	Gentamisin*
Neomisin	Sisomisin*
Kanamisin	Netilmisin*
Tobramisin*	
Amikasin*	

*Sistemik kullanılan aminoglikozidler.

Günümüzde pek çok yeni antimikrobik ajan tedavi alanına girmiş olmasına rağmen, ciddi infeksiyonların tedavisinde aminoglikozidler halâ yerlerini korumaktadırlar (9). Nispeten geniş bir kullanım alanına sahiptirler: Özellikle amikasin, gentamisin ve netilmisin, *Pseudomonas aeruginosa* dahil pek çok Gram negatif bakteriye; ancak daha sınırlı sayıda Gram pozitif bakteriye etkilidirler. Streptomisinin tüberküloz, tularemi, bubonik veba ve klâsik bruselloz tedavisindeki seçkin yeri bilinmektedir. Aminoglikozid antibiyotikler, anti-stafilokok etkileri iyi olduğu için stafilokok infeksiyonlarında da kullanılırlar. Ayrıca penisilin G veya vankomisin ile kombine edildiklerinde enterokoklara da etkilidirler (14).

Sistemik *Pseudomonas* infeksiyonlarında, üriner sistem infeksiyonlarında, pelvik enflamatuvar hastalıklarda, karışık etkenlerle oluşan intraabdominal infeksiyonlarda, kemik ve eklem infeksiyonlarında aminoglikozidler, diğer antibiyotiklerle kombine edilerek günümüzde başarıyla kullanılmaktadırlar (13,18,22) (Prostat ve bronş sekresyonlarında iyi konsantrasyon olmadıkları için bu organların infeksiyonlarında fazla etkili olmadıkları; ayrıca abselerin sterilizasyonlarında da başarılı bulunmadıkları kabul edilmektedir).

Burada ülkemizdeki aminoglikozid direncini saptamak amacıyla değişik merkezlerde özellikle son yıllarda yapılan bazı çalışmaların sonuçlarının

-bakteri türü ve sayısı,

-antibiyotik duyarlılık test yöntemleri dikkate alınarak tartışılması amaçlanmıştır.

Aminoglikozid antibiyotiklerin etkili olduğu Gram negatif bakteriler için, çeşitli merkezlerde saptanan antibiyotik duyarlılık sonuçları incelendiğinde:

Disk difüzyon yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda *Escherichia coli*'de amikasin direncin % 0 (20) ile % 66 (12), gentamisin direncin % 0 (25) ile % 40 (4) arasında değiştiğini;

P.aeruginosa'da amikasin direncinin disk difüzyon yöntemi ile % 0 (3)-% 50 (6) arasında saptanmasına karşılık, tüp difüzyon ve/veya agar difüzyon yöntemleri kullanıldığında bu direncin % 30 (8)-% 71 (7) arasında değiştiğini; aynı bakteride tobramisin direncinin ise değişik merkezlerde % 13 (19)-% 50 (1) arasında saptandığını;

Proteus türlerinde disk difüzyon yöntemi ile farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda amikasin direncinin % 5 (17)-% 73 (6), netilmisin direncinin ise % 28 (25)-% 73 (6) arasında bulunduğunu;

Klebsiella türlerinde disk difüzyon yöntemi ile yapılan çalışmaların sonuçlarına göre amikasin direncinin % <20 (11)-% 93 (5), gentamisin direncinin % 4 (26)- % 87 (5) arasında değiştiğini;

Enterobacter türlerinde ise disk difüzyon yöntemi ile yapılan çalışmalar gentamisin direncinin % 41 (23)- % 100 (4) arasında değiştiğini göstermektedir.

Aminoglikozid antibiyotikler, özellikle nötrojenik hastalarda gelişen ve Gram negatif bakterilerle oluşan ciddi hastane infeksiyonlarının tedavisinde de başarıyla kullanılmaktadırlar (13, 18, 22).

Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen Gram negatif bakterilerde aminoglikozidlere karşı oluşan direnç oranları da değişik merkezlerde farklılıklar göstermektedir. Örneğin disk difüzyon yöntemi ile yapılan antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre, *P.aeruginosa* için amikasin direnç Kocagöz ve ark. (16) tarafından 46 suşta %17 bulunurken, Özkan ve ark. (21) 223 suşta %67 amikasin direnci saptamışlardır. Gür ve ark. (10) mikrodilüsyon yöntemi ile yaptıkları çalışmada 27 *P.aeruginosa* için amikasin, gentamisin ve tobramisin direncini sırasıyla %25.9, %51.8 ve %48.1 olarak belirlemişler, 65 *E.coli* için alınan sonuçlar sırasıyla %4.6, %16.9 ve %16.9 bulunmuş, 42 *Klebsiella* suşunda ise direnç oranları %2.4, %28.6 ve %21.4 olarak saptanmıştır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen çeşitli bakterilerde mikrodilüsyon yöntemi (SCEPTOR) ile aynı antibiyotikler için saptanan direnç oranları ise aşağıda gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Uludağ Ü.T.F. Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilen hastane infeksiyonu etkenlerinin 3 yıllık aminoglikozid direnci (%/n).

Etken	AN	GM	NN
<i>A.baumannii</i>	77/579	96/501	86/546
<i>P.aeruginosa</i>	51/452	75/411	64/437
<i>K.pneumoniae</i>	54/293	86/277	86/283
<i>E.cloacae</i>	33/81	47/80	71/74
<i>E.coli</i>	36/75	51/71	63/59
<i>S.aureus</i>	74/15	88/450	79/14

AN: Amikasin, GM: Gentamisin, NN: Tobramisin.

UÜTF Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında en sık izole edilen hastane infeksiyonu etkenlerinden *Acinetobacter baumannii* ve *P.aeruginosa* için, mikrodilüsyon sistemi ile belirlenen aminoglikozid direnç sonuçlarının yıllara göre dağılımı tablo 3 ve 4'te görülmektedir.

Tablo 3. Uludağ Ü.T.F. Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında hastane infeksiyonlarından izole edilen *A.baumannii* suşlarında yıllara göre aminoglikozid direnci (%/n).

Yıl	AN	GM	NN
1993	96/125	99/124	95/107
1994	79/224	98/149	91/209
1995	67/215	93/215	83/215
1996	58/66	97/64	68/64

Tablo 4. Uludağ Ü.T.F. Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında hastane infeksiyonlarından izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında yıllara göre aminoglikozid direnci (%/n).

Yıl	AN	GM	NN
1993	69/112	98/113	92/103
1994	57/136	87/94	69/130
1995	40/210	60/210	51/210
1996	22/28	65/28	15/28

A. baumannii'de amikasin, *P.aeruginosa*'da ise kullanılan üç aminoglikozid antibiyotiğe (amikasin, gentamisin ve tobramisin) karşı saptanan direncin, 1994 yılından itibaren belirgin bir biçimde azaldığı gözlenmektedir. Bu durumu, yoğun bakım hastalarında uygulanan rasyonel antibiyotik kullanımı ile açıklamak mümkündür. Gerçekten 1993 yılı sonlarından beri, yoğun bakım hastalarının antibiyoterapisi, İnfeksiyon Kliniği konsültasyonları aracılığı ile düzenlenmektedir.

Şüphesiz değişik merkezler tarafından bildirilen bu sonuçların farklı olmasını etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Öncelikle direnç, bakteri cins ve/veya türleri

ile o merkezde izole edilen suşlarla (hastane infeksiyonları etkenleri) yakından ilişkilidir. Bu yöresel farklılığın yanı sıra, antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan yöntemin ve test edilen suş sayısının da direnç oranlarında etkili olması tabiidir. Ancak direnci etkileyen en önemli faktör kontrolsüz antibiyotik kullanımı olsa gerektir.

Görüldüğü gibi aminoglikozid antibiyotiklere karşı zaman içerisinde gelişmekte olan direnç, bu antibiyotiklerin rasyonel kullanımlarının sağlanması sonucu önlenilecektir.

KAYNAKLAR

- 1- Adwan KM, Kocabıyık S, Alaeddinoğlu G: Pseudomonas aeruginosa'da çoklu antibiyotik dirençliliğinin analizi, *ANKEM Derg* 7: 53 (1993).
- 2- Akalın HE: Aminoglycoside'ler, *Antibiyotik Bült* 2: 3 (1992).
- 3- Akdenizli MA, Kıyan M, Cengiz AT: Dekübitüs yaralarından üretilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 7: 90 (1993).
- 4- Baran M, Ulucaklı Ö, Öztürk H, Biçici D: Yenidoğan kan kültürlerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları, "Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler" II. Simpozyumu, Program ve Özet Kitabında s.47, Türk Mikrobiyol Cem Yayın No.21, İstanbul (1995).
- 5- Baran M, Ulucaklı Ö, Öztürk H, Biçici D: Yenidoğan sepsisli olgulardan izole edilen Klebsiella pneumoniae suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, "Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler" II. Simpozyumu, Program ve Özet Kitabında s.48, Türk Mikrobiyol Cem Yayın No.21, İstanbul (1995).
- 6- Çelbi S, Arseven G, Babacan M: Erzurum ilkokul çocuklarında kronikotitis media olgularında saptanan mikroorganizmalar ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 7: 55 (1993).
- 7- Çetin S, İnce D, Türkyılmaz M, Öngen B, Özşüt H, Eraksoy H, Dilmener M: Disk difüzyon testinde imipenem dirençli bulunan 124 Pseudomonas aeruginosa suşunun agar dilüsyon testi sonuçları, *XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Program ve Özet Kitabında s.229, Türk Mikrobiyol Cem Yayın No.25, İstanbul (1996).
- 8- Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T, Gün H, Sonuvar S: Pseudomonas aeruginosa suşlarının imipenem ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılığının tüp dilüsyon yöntemi ile araştırılması, *ANKEM Derg* 6: 163 (1992).
- 9- Garrison MW, Zaske DE, Rotschafer JC: Aminoglycosides: Another perspective, *DICP* 24: 267 (1990).
- 10- Gür D, Kocagöz T, Akalın HE: Gram negatif nozokomiyal bakteriyemi etkenlerine karşı çeşitli antibiyotiklerin in vitro etkinliği, *Mikrobiyol Bült* 26: 233 (1992).
- 11- Gürler N, Töreci K, Öngen B, Karayay S, Sarıbaş S: 1991 yılında cerahat örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 6: 232 (1992).
- 12- İlgüven P, Işık K, Göknel Ö, Yasa O, Özdemir M: Çocukluk çağı üriner sistem infeksiyonlarında idrar kültür ve antibiyogram duyarlılıklarının araştırılması, *ANKEM Derg* 7: 60 (1993).
- 13- Janknecht R: Aminoglycoside therapy. Current use and future prospects, *Pharm Weekbl* 12: 81 (1990).
- 14- Kılıçtırgay K: Aminoglikozid antibiyotikler, "O Meço, A Willke, İ Balık, H Kurt (eds): Antimikrobiyal Kemoterapi. Klinik Uygulama ve Yenilikler" kitabında s.98, Türk Mikrobiyol Cem Yayın No.17, İstanbul (1992).

- 15- Kim-Sing A, Kays MB, James VE, Weart CW: Intravenous streptomycin use in a patient infected with high-level gentamicin-resistant *Streptococcus faecalis*, *Ann Pharmacother* 27: 712 (1993).
- 16- Kocagöz S, Ünal S, Akova M, Gür D: Hastane infeksiyonu etkenlerine karşı çeşitli antibiyotiklerin in vitro etkinliği, *XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Program ve Özet Kitabında s.216, Türk Mikrobiyol Cem Yayın No.25, İstanbul (1996).
- 17- Kut A, Ataözden E, Ferendeci N, Karal M, Işık K: Çocukluk çağında idrarda izole edilen *Proteus spp*'lerde in-vitro antibiyotik duyarlılıkları, *XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Program ve Özet Kitabında s.227, Türk Mikrobiyol Cem Yayın No.25, İstanbul (1996).
- 18- Noone M, Pomeroy L, Sage R, Noone P: Prospective study of amikacin versus netilmicin in the treatment of severe infection in hospitalized patients, *Am J Med* 86: 809 (1989).
- 19- Özdemir R, Kaptan F, Ulusoy M, Türker M, Arpaz M, Eremiş O: Değişik muayene maddelerinden üretilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına kinolon ve aminoglikozitlerin etkisinin in-vitro değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 7: 61 (1993).
- 20- Özgenç O, Urbarlı A, İnan N, Arı A: Ampisilin dirençli *Escherichia coli* suşlarının bazı antimikroblere direnç durumlarının ve betalaktamaz aktivitesinin araştırılması, *XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Program ve Özet Kitabında s.221, Türk Mikrobiyol Cem Yayın No.25, İstanbul (1996).
- 21- Özkan F, Ulusoy S, Tünger A, Hoşgör M, Özinel MA, Tokbaş A: Yoğun bakım hastalarında gelişen alt solunum yolu infeksiyonlarından soyutlanan bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları, "Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler" II. Simpozyumu, Program ve Özet Kitabında s.54, Türk Mikrobiyol Cem Yayın No.21, İstanbul (1995).
- 22- Pancoast SJ: Aminoglycoside antibiotics in clinical use, *Meds Clin North Am* 72: 581 (1988).
- 23- Şengöz G, Beşişik SY, Nazlıcan Ö, Yetişkul F, Yıldız F, Tözalgan Ü: 1994 yılı içinde gönderilen hemokültürlerden izole edilen gram negatif basillerin tip tayinleri ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmesi, "Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler" II. Simpozyumu, Program ve Özet Kitabında s.49, Türk Mikrobiyol Cem Yayın No.21, İstanbul (1995).
- 24- Verklein RM, Mandell GL: Alteration of effectiveness of antibiotics by anaerobiosis, *J Lab Clin Med* 89: 65 (1977).
- 25- Yıldırım ŞT, Haznedaroğlu T, Kubar A, Gün H: Farklı dönemlerde bifazik ve monofazik kan kültür sistemlerinde izole edilen bakteriler, klinik dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 6: 224 (1992).
- 26- Zarakolu P, Çöplü N, Güvener E: 1991 yılında idrar kültürlerinden izole edilen *Klebsiella* suşlarının antibiyotiklere in-vitro duyarlılığının incelenmesi, *ANKEM Derg* 6: 229 (1992).