

HASTANEDE İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF ÇOMAKLARIN İN-VİTRO ANTİBİYOTİK DİRENCİ*

Nihal KARABİBER, Mehmet KARAHAN, Hasan KILIÇ

ÖZET

1993 yılında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi'nde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 452 Gram negatif çomak suşunun imipenem, amikasin, netilmisin, tobramisin, gentamisin, siprofloksasin, ofloksasin, seftriakson, sefotaksim, sefoperazon, sefoperazon + sulbaktam ve seftazidime karşı in-vitro antibiyotik direnci disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. En düşük direnç imipeneme karşı (% 0-7), en yüksek direnç ise sefoperazona karşı (% 24-80) görülmüştür.

SUMMARY

In-vitro antibiotic resistance in hospital isolates of Gram negative bacilli.

Antibiotic resistance of 452 Gram negative bacilli isolated from various clinical samples of hospitalized patients at Türkiye Yüksek İhtisas Hospital in 1993 were investigated by disc diffusion method for imipenem, amikacin, tobramycin, gentamicin, ciprofloxacin, ofloxacin, ceftriaxone, cefotaxime, cefoperazone, cefoperazone+sulbactam and ceftazidime. The lowest resistance was found for imipenem (0-7%) and the highest resistance was found for cefoperazone (24-80%).

GİRİŞ

Hastane infeksiyonlarının kontrolünde Mikrobiyoloji Laboratuvarlarının önemli görevleri vardır. İnfeksiyon Kontrol Komitesi'nde aktif olarak yer almanın yanısıra, etken mikroorganizmaları doğru olarak tanımlama, izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarını yakından izlemek ve sonuçları periyodik olarak değerlendirmek bu görevlerin başında gelmektedir (11,17). Bu şekilde elde edilen bilgilere göre hangi mikroorganizmaların hangi klinikler için problem olduğu belirlenebilir ve ampirik tedavi gerektiğinde olası etkene ve elde bulunan antibiyotik duyarlılık paternine göre antibiyotik seçme olanağı bulunabilir (1).

Hastanemizde İnfeksiyon Kontrol Komitesi 1988 yılında kurulmuştur ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı bu komitede aktif olarak yer almaktadır (10).

Bu çalışma 1993 yılında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi'nde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 452 Gram negatif çomak suşunun imipenem, aminoglikozidler, kinolonlar ve 3. kuşak sefalosporinlere direnç paternlerinin ve bu mikroorganizmaların kliniklere ve klinik örneklerle dağılımının belirlenmesini içermektedir.

* XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresinde sunulmuştur (11-15 Nisan 1994, Antalya).
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

GEREÇ VE YÖNTEM

1993 yılında yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen 452 Gram negatif çomak suşunun imipenem, amikasin, netilmisin, tobramisin, gentamisin, siprofloksasin, ofloksasin, sefotaksim, seftriakson, sefoperazon, sefoperazon + sulbaktam ve seftazidim duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile incelenmiş, bu amaçla Oxoid antibiyotik duyarlılık diskleri kullanılmıştır. İzole edilen mikroorganizmalar standart yöntemlerle adlandırılmıştır (12).

BULGULAR

İzole edilen 452 suşun 232'si (% 51) *E.coli*, 93'ü (% 21) *P.aeruginosa*, 56'sı (% 12) *K.pneumoniae*, 51'i (% 11) *Enterobacter* spp, 20'si (% 4) *Proteus* spp olarak adlandırılmıştır.

İzole edilen mikroorganizmaların kliniklere dağılımı tablo 1'de, klinik örneklere dağılımı tablo 2'de, antibiyotik direnç oranları tablo 3'de gösterilmiştir. Direncin en yüksek olduğu antibiyotik sefoperazon (% 24 - % 80), en düşük olduğu antibiyotik ise imipenem (% 0 - % 7) olmuştur (Tablo 3).

Tablo 1. Hastane izolatu Gram negatif çomakların kliniklere dağılımı.

Klinik	E.coli		P.aeruginosa		K.pneumoniae		Enterobacter spp.		Proteus spp.		Toplam Sayı
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Üroloji	131	(56)	53	(23)	20	(9)	14	(6)	15	(6)	233
K.V.C.	12	(18)	14	(21)	13	(20)	26	(39)	1	(2)	66
G.E.	34	(52)	13	(20)	11	(17)	5	(8)	2	(3)	65
G.E.C.	17	(57)	9	(30)	1	(3)	3	(10)	—	—	30
Kardiyoloji	38	(66)	4	(7)	11	(19)	3	(5)	2	(3)	58

K.V.C.: Kardiyovasküler Cerrahi, G.E.: Gastroenteroloji, G.E.C.: Gastroenteroloji Cerrahisi.

Tablo 2. Hastane izolatu Gram negatif çomakların klinik örneklere dağılımı.

Klinik örnek	E.coli		P.aeruginosa		K.pneumoniae		Enterobacter spp.		Proteus spp.		Toplam Sayı
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
İdrar	184	(63)	49	(17)	29	(10)	15	(5)	17	(6)	294
Balgam	8	(17)	10	(21)	15	(31)	15	(31)	—	—	48
Cerahat	19	(37)	15	(29)	5	(10)	10	(20)	2	(4)	51
Diren	5	(33)	9	(60)	1	(7)	—	—	—	—	15
Kan	11	(31)	7	(19)	6	(17)	11	(31)	1	(3)	36
Ponksiyon sıvısı	5	(62)	3	(37)	—	—	—	—	—	—	8

Tablo 3. Hastane izolatu Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci.

Bakteri	Dirençli suş sayısı/Denenen suş sayısı (Dirençli %'si)											
	IPN	AK	NET	TOB	GEN	CIP	OF	CRO	CTX	CEP	Cep+Sulb	CAZ
E.coli	2/96 (2)	10/187 (5)	14/232 (6)	18/145 (12)	16/111 (14)	4/128 (3)	11/232 (5)	23/228 (10)	22/232 (9)	51/214 (24)	14/166 (8)	17/206 (8)
Pseudomonas aeruginosa	6/86 (7)	6/81 (7)	—	—	32/63 (51)	25/93 (27)	25/93 (27)	60/82 (73)	—	61/93 (66)	26/88 (30)	19/93 (20)
Klebsiella pneumoniae	0/48 (0)	7/46 (15)	6/53 (11)	3/26 (12)	—	5/48 (10)	6/55 (11)	14/56 (25)	12/56 (21)	22/50 (44)	5/32 (16)	9/41 (22)
Enterobacter spp.	2/36 (6)	12/51 (24)	9/49 (18)	9/27 (33)	23/33 (70)	9/38 (24)	13/51 (25)	39/51 (76)	38/49 (78)	40/50 (80)	14/32 (44)	22/34 (65)
Proteus spp.	—	0/20 (0)	6/20 (30)	—	5/15 (33)	—	2/20 (10)	4/20 (20)	6/20 (30)	9/20 (45)	3/20 (15)	4/20 (20)

IPN: İmipenem, AK: Amikasin, NET: Netilmisin, TOB: Tobramisin, GEN: Gentamisin, CIP: Siprofloksasin, OF: Ofloksasin, CRO: Seftriakson, CTX: Sefotaksim, CEP: Sefoperazon, CEP+Sulb: Sefoperazon+sulbaktam, CAZ: Sefazidim.

TARTIŞMA

Bakterilerin antibiyotiklere direnç geliştirmeleri ile antibiyotik kullanımı arasında doğrudan ilişki olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Öyle ki belli bir antibiyotik kullanıldığında o antibiyotiğe dirençli suşların oranı artmakta, tersine o antibiyotiğin kullanımına son verilince bu oran azalmaktadır (6, 14).

Hastanelerde antibiyotik kullanım politikaları, özellikle profilaksi amacıyla kullanılan antibiyotikler farklı olabileceğinden, bunun sonucu olarak antibiyotik direnç modellerinin hastaneden hastaneye farklılık göstermesi, beklenen bir durumdur.

Bulgularımızı benzer araştırma sonuçları ile karşılaştırdığımızda kimileri ile uyumlu bulunmakla beraber antibiyotik direnç oranları hastaneden hastaneye ve mikroorganizma türlerine göre oldukça farklılık göstermektedir. Ancak hemen hepsinde ortak olan özellik 3. kuşak sefalosporinlere önemli bir direnç varlığıdır (3,5,7,8). Hastanemizde 1987'den bu yana önemli bir direnç gelişimi gözlenmektedir. Örneğin 1987 yılı izolatlarında 3. kuşak sefalosporin direnci % 0 ile % 23 arasında iken (9) 1993 yılında % 8 ile % 80 arasında değişmektedir.

Kinolon direnci bakımından da yine 1987'den bugüne önemli bir direnç gelişimi ile karşılaşmaktayız. Örneğin 1987'de *Enterobacter* suşlarında ofloksasine dirençli bir suşa rastlanmazken (9), 1993'de % 25'inin dirençli olduğu görülmektedir. Dökmetaş ve ark. (5), hastane infeksiyonu etkeni olan *Enterobacter* suşlarında ofloksasine % 8, siprofloksasine % 21 oranında direnç olduğunu bildirmişler ve inceledikleri antibiyotikler içinde en düşük direncin ofloksasine karşı olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda kinolon direnci diğer araştırmacıların bulgularına göre oldukça yüksektir (7, 8, 15).

Hastanemizde amikasin *E.coli*, *Proteus* ve *Pseudomonas* suşlarına, netilmisin ise *Klebsiella* ve *Enterobacter* suşlarına en etkili aminoglikozidler olarak görülmektedir. Diğer antibiyotiklerden farklı olarak, hastanemizde *Pseudomonas* suşlarının amikasin direncinde 1988'den bu güne bir artış olmamıştır (% 7) (2). Aynı direnç benzer çalışmalarda % 3 ile % 43.9 arasında değişmekte (7,8,13,15), oranlar değişik olmakla beraber, genellikle, amikasin hastane kaynaklı Gram negatif bakterilere en etkili aminoglikozid olarak bildirilmektedir (3,7,15).

Çalışmamızda en etkili antibiyotik olarak bulunan imipenem, 1992 yılında yapılan ve aralarında Türkiye'nin de bulunduğu 13 ülkeden 89 hastanenin katıldığı çok merkezli bir çalışmada, yoğun bakım üniteleri, hematoloji ve onkoloji kliniklerinde bulunan hastalardan izole edilen Gram negatif çomaklara karşı, test edilen beta-laktam antibiyotikler içinde, sefpiromla birlikte en etkili antibiyotik olarak bulunmuştur (16).

İmipenem bugün için elimizde bulunan en geniş spektrumlu antibiyotiktir ve özellikle sefalosporinlere dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinin seçkin ilacıdır (4). Hastanemizde, Gram negatif çomaklarla geliştiği düşünülen bir hastane infeksiyonunun ampirik tedavisi için güvenle seçilebilecek bir antibiyotik olarak görülmektedir. Ancak bu antibiyotiğe karşı, tedavi sırasında direnç gelişebileceği unutulmamalı, kültür sonuçları elde edildiğinde gerekli düzenleme yapılmalıdır (4).

Sonuç olarak her hastanenin kendi problem mikroorganizmalarını belirlemesinin

ve antibiyotik direnç paternlerini yakından izlemesinin hastane infeksiyonlarının kontrolünde ve antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesinde son derece yararlı olacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Akalın HE: Yoğun bakım üniteleri infeksiyonlarında antibiyotik seçimi, *ANKEM Derg* 6: 328 (1992).
2. Aktaş F, Karabiber N, Kılıç H: Pseudomonas aeruginosa'nın bazı beta-laktam antibiyotikler, aminoglikozidler ve ofloksasin dirençliliği, *İnfeksiyon Derg* 3: 547 (1989).
3. Baysal B, Özenci H, Şengil A Z, Tuncer I, Özdengil F: Hastane infeksiyonlarından izole edilen Gram negatif çomakların aminoglikozid ve sefalosporinlere duyarlılığının karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 3: 176 (1989).
4. Çalangu S: Neden yeni antibiyotiklere gereksinim var? *ANKEM Derg* 6: 261 (1992).
5. Dökmetaş I, Bakır M, Bakıcı Z, Sabır N: Bazı antibiyotiklerin hastane infeksiyonu etkeni olan Enterobacter suşlarına etkisi, *Klinik Derg* 5: 112 (1992).
6. Eickhoff TC: Antibiotics and nosocomial infections " JV Bennet, PS Brachman (eds): *Hospital Infections*, 2. baskı" kitabında s. 178, Little, Brown and Co, Boston-Toronto (1986).
7. Eskitürk A, Korten V, Söyletir G: Marmara Üniversitesi hastanesinde bakteremik hastalardan izole edilen Gram negatif patojenlerin antibiyotik direnç paternleri, *ANKEM Derg* 6: 159 (1992).
8. Felek S, Kılıç SS, Akbulut A, Yücel A, Orak S: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas'ların değişik antibiyotiklere duyarlılığı, *İnfeksiyon Derg* 6: 211 (1992).
9. Karabiber N, Aktaş F, Kılıç H: Sefalotin, sefotaksim, sefoperazon, seftizoksım ve seftriaksonun in-vitro etkinliğinin ofloksasinle karşılaştırılması, *Mavi Bülten* 20: 79 (1988).
10. Karabiber N, Karahan M, Kılıç H: Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi İnfeksiyon Kontrol Komitesi çalışmaları, *1. Türk Hastane İnfeksiyonu Kongresi*, Kongre Kitabı s.207, İstanbul (1992).
11. Mc Gowan JE Jr: Communication with hospital staff, "A Balows, WJ Hausler, KL Herrmann, HD Isenberg, H J Shadomy (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 5. baskı" kitabında s.151, Amer Soc Microbiol, Washington (1991).
12. Sonnenwirth AC: Gram-negative bacilli, vibrios and spirilla, "AC Sonnenwirth, L Jarett (eds): *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*, 8. baskı" kitabında s.1810, CV Mosby Co, St. Louis (1980).
13. Şener B, Hayran M, Kocagöz T, Ustaçelebi Ş: Siprofloksasinin çeşitli klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarına karşı in-vitro antibakteriyel etkisi ve bu etkinin diğer bazı antibiyotiklerle kıyaslanması, *Mikrobiyol Bült* 24: 120 (1990).
14. Töreci K: Antibiyotikler ve hastane infeksiyonları, *ANKEM Derg* 5: 79 (1991).
15. Usluer G, Başbüyük N, Çolak H, Akşit F: Hastane veya hastane dışı infeksiyonlara neden olan bazı Gram negatif bakterilerin çeşitli antimikrobiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 27: 221 (1993).
16. Verbist L: Epidemiology and sensitivity of 8625 ICU and hematology/oncology bacterial isolates in Europe, *Scand J Infect Dis* 91 (Suppl): 14 (1993).
17. Wenzel RP: Epidemiology of hospital - acquired infection, " A Balows, WJ Hausler, K L Herrmann, HD Isenberg, H J Shadomy (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 5. baskı" kitabında s. 147, Amer Soc Microbiol, Washington (1991).