

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF ÇOMAK ŞEKLİNDEKİ BAKTERİLERDE ANTİBİYOTİK DİRENCİ*

Habibe ERDENİZ¹, Şengül DERBENTLİ²

ÖZET

İstanbul Tıp Fakültesi kliniklerinde yatan hastalardan alınan çeşitli muayene maddelerinden izole edilen 108 Gram negatif çomak şeklindeki bakterinin piperasilin, seftazidim, seftriakson, sefotaksim, imipenem, gentamisin, siprofloksasin ve ofloksasine duyarlılığı NCCLS standartlarına uygun olarak mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Denenen bakterilere en etkin antimikrobiyal ajanın imipenem olduğu belirlenmiş, en yüksek direnç *Acinetobacter* suşlarında saptanmıştır. Etkinlik yönünden imipenemi siprofloksasin ve ofloksasin izlemiştir. Çalışma kapsamına alınan diğer 3. jenerasyon sefalosporinlere oranla seftazidimin daha etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca gentamisinin *Acinetobacter* dışındaki cinslere ait suşların yarısından fazlasına etkili olduğu belirlenmiştir.

SUMMARY

Antibiotic resistance of some Gram negative rods isolated from various clinical specimens.

The sensitivity of 108 Gram negative rods isolated from various specimens obtained from patients hospitalized in the Clinics of Istanbul Faculty of Medicine, to piperacillin, ceftazidime, ceftriaxone, cefotaxime, imipenem, gentamicin, ciprofloxacin and ofloxacin were investigated by microdilution method according to NCCLS standards.

The highest resistance was found in the *Acinetobacter* strains. For the bacteria tested, the most effective antimicrobial agent was found to be imipenem. From the viewpoint of effectiveness, imipenem was followed by ciprofloxacin and ofloxacin. It was determined that in comparison to the other third generation cephalosporins, ceftazidime was more effective against Gram negative rods. Furthermore, it was found that gentamicin was effective against more than half of the strains from genera other than *Acinetobacter*.

* 9. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresinde sunulmuştur. (19-25 Haziran 1994, Ürgüp).
İstanbul Tıp Fakültesi, 1- Mikroorganizma Kültür Koleksiyonları Araştırma ve Uygulama Merkezi (KÜKENS), 2- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 36 *K.pneumoniae*, 11 *Enterobacter spp.*, 11 *E.coli*, 30 *P.aeruginosa* ve 20 *Acinetobacter spp.* olmak üzere toplam 108 suşun tablo 1'de görülen sekiz antibiyotiğe duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Çalışmamızda besiyeri olarak Mueller-Hinton buyyonu, kontrol suşlar olarak da *E.coli* ATCC 25922 ve *P.aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır. Çalışma NCCLS standartlarına uyularak yapılmış ve değerlendirilmiştir (10).

BULGULAR

Gram negatif çomaklarda çeşitli antibiyotikler için saptanan dirençli suş sayıları ve oranları tablo 1'de gösterilmiştir. Bu tablodaki sonuçlara göre en yüksek direnç oranı *Acinetobacter* suşlarında belirlenmiştir. Dirençlilik açısından *Acinetobacter* suşlarını *P.aeruginosa* ve *K.pneumoniae*'nin izlediği görülmüştür. Suşların tümü bir arada incelendiğinde Gram negatif çomaklara in-vitro en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu, en yüksek direncin ise piperasilin ve bunu izleyerek sefotaksim ve seftriakson için gözleendiği saptanmıştır.

Tablo 1. Gram negatif çomaklarda denenen antibiyotiklere dirençli suş sayı ve oranları.

Bakteri (n)	Piperasilin	Seftazidim	Seftriakson	Sefotaksim	İmpenem	Gentamisin	Siprofloksasin	Ofloksasin
<i>K.pneumoniae</i> (36)	28* (78)	22 (61)	16 (44)	15 (42)	1 (3)	16 (44)	5 (14)	3 (8)
<i>Enterobacter spp.</i> (11)	3 (27)	5 (45)	4 (36)	4 (36)	0	5 (45)	1 (9)	1 (9)
<i>E.coli</i> (11)	8 (73)	2 (18)	1 (9)	2 (18)	0	1 (9)	3 (27)	3 (27)
<i>P.aeruginosa</i> (30)	8 (27)	9 (30)	23 (77)	25 (83)	0	13 (43)	4 (13)	7 (23)
<i>Acinetobacter spp.</i> (20)	15 (75)	14 (70)	15 (75)	15 (75)	3 (15)	15 (75)	5 (25)	4 (20)
Toplam (108)	62 (57)	52 (48)	59 (55)	61 (56)	4 (4)	50 (46)	18 (17)	18 (17)

*n / (%)

Tablo 2'de incelenen Gram negatif çomak şeklindeki bakterilere, denenen antibiyotiklerin $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri görülmektedir.

Tablo 2. Gram negatif çomak şeklindeki bakterilere denenen antibiyotiklerin MIK_{50} ve MIK_{90} değerleri ($\mu\text{g/ml}$).

Antibiyotik	K.pneumoniae (n= 36)		Enterobacter spp. (n= 11)		E.coli (n= 11)		P.aeruginosa (n= 30)		Acinetobacter spp. (n= 20)	
	MIK_{50}	MIK_{90}	MIK_{50}	MIK_{90}	MIK_{50}	MIK_{90}	MIK_{50}	MIK_{90}	MIK_{50}	MIK_{90}
Piperasilin	128	≥ 256	8	128	128	≥ 256	16	128	128	≥ 256
Seftazidim	32	64	2	64	0.25	64	4	64	64	≥ 128
Seftriakson	32	64	0.5	128	0.06	32	64	128	128	≥ 256
Sefotaksim	16	64	1	128	0.06	64	64	128	128	≥ 256
Imipenem	0.25	1	0.5	1	0.12	0.5	2	2	2	32
Gentamisin	8	32	0.5	32	0.5	4	4	32	16	≥ 64
Siprofloksasin	0.12	4	0.5	2	0.06	4	0.25	4	0.5	8
Ofloksasin	0.25	4	1	2	0.06	4	1	16	0.5	16

TARTIŞMA

Enterobacteriaceae ailesinden *K.pneumoniae*, *Enterobacter spp.* ve *E.coli* suşları bir arada ele alındığında, en etkili antibiyotik olarak imipenem bulunmuştur. Bu ailenin üyesi olan 58 suştan 1'inde (% 2) imipenem direnci görülmüştür. İmipenemden sonra en etkili olarak belirlenen ofloksasin ve siprofloksasine direnç oranları sırası ile % 12 ve % 16 olarak saptanmıştır.

Çalışmada incelenen *P.aeruginosa* suşlarında imipenem direnci görülmemiştir. Etkinlik yönünden imipenemi izleyen siprofloksasin ve ofloksasine ise sırasıyla suşların % 13 ve % 23'ünün dirençli olduğu belirlenmiştir. Antipseudomonal aktivitesi ile tanınan piperasiline suşların % 27'sinde direnç saptanmıştır. *P.aeruginosa* suşları için, beklendiği gibi, üçüncü jenerasyon sefalosporinlerden seftazidim en etkili olarak bulunmuştur (direnç oranı % 30). Bu bulgu ülkemizde ve başka ülkelerde izole edilen suşlarla elde edilen bulgulara benzemektedir (5, 12).

Son on yıl içinde *Acinetobacter* cinsi bakterilerin etken oldukları hastane infeksiyonları oldukça artmıştır. Bu artışa paralel olarak bu bakteriler önceden tedavide kullanılan antibiyotiklere hızla direnç kazanmıştır. 1970'li yılların başında *Acinetobacter* infeksiyonlarında gentamisin, nalidiksik asit, ampisilin, karbenisilin, kolistin ve sefalosporinler gibi ajanlar tek başına veya kombine şekilde kullanılarak, tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir. Daha sonraki yıllarda çeşitli kliniklerden izole edilen suşların bu antimikrobiyal ajanlara direnç oranları hızla artmıştır (1). Günümüzde *Acinetobacter* cinsi bakterilerin birçok antibiyotiğe direnç kazanmaları bu infeksiyonların tedavisinde oldukça büyük problemler yaratmaktadır.

Çalışmada denenen bakteriler arasında en yüksek direnç *Acinetobacter* suşlarında saptanmıştır. İncelenen diğer suşlarda olduğu gibi *Acinetobacter* cinsi bakteriler için de en etkili antibiyotik olarak imipenem bulunmuştur. Ancak bu antibiyotiğe dirençli suşların oranı (% 15) oldukça yüksektir. % 20 ve % 25 dirençli suş oranı ile bu cins için imipenemden sonra ofloksasin ve siprofloksasin en etkili ajanlar olarak saptanmıştır. Bu bulguların *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlendiği başka araştırmaların sonuçları ile uyumlu olduğu görülmüştür (7, 11, 13, 15).

Son yıllarda yurdumuzda ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda ve bu çalışmada imipenem birçok bakteriye en etkili antibiyotik olarak saptanmıştır (3, 8).

Siprofloksasin ve ofloksasin yaklaşık 10 yıldan beri yurdumuzda kullanılmalarına karşın etkinlik yönünden imipenemden sonra ikinci sırayı almıştır. Bu üstünlük kinolonların etki ve direnç gelişim mekanizmasına bağlanmaktadır (17).

Denenen bakteriler tüm olarak ele alındığında her iki kinolona dirençlilik oranı % 17 olmasına rağmen, siprofloksasin, özellikle MİK değerleri dikkate alındığında, *P.aeruginosa* suşlarına ofloksasine göre daha etkili bulunmuştur. Siprofloksasinin *P.aeruginosa* suşlarına ofloksasinden daha etkili olduğunu gösteren ve bulgularımızla uyumlu olan çeşitli yayınlara rastlanmıştır (2, 6, 9, 14).

KAYNAKLAR

1. Berczin EB, Joly-Guillou ML: Leading article: An underestimated nosocomial pathogen, *Acinetobacter calcoaceticus*, *J Antimicrob Chemother* 16: 535 (1985).
2. Desgrandchamps D, Munzinger J: Increasing rates of in vitro resistance to ciprofloxacin and norfloxacin in isolates from urine specimens, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 595 (1989).
3. Dornbusch K and the European study Group on Antibiotic Resistance: Resistance to beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in Gram-negative bacilli and staphylococci isolated from blood: A European collaborative study, *J Antimicrob Chemother* 26: 269 (1990).
4. Emori TG, Gynes RP: An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory, *Clin Microbiol Rev* 6: 428 (1993).
5. Erdeniz H, Çetin ET: Muayene maddelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının aminoglikozid ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 5: 124 (1991).
6. Fernandes CJ, Ackerman VP: In vitro studies of ciprofloxacin and survey of resistance patterns in current isolates, *Diagn Microbiol Infect Dis* 13: 79 (1990).
7. Garcia I, Fainstein V, Le Blanc B, Bodey GP: In vitro activities of new beta-lactam antibiotics against *Acinetobacter* spp, *Antimicrob Agents Chemother* 24: 297 (1983).
8. Kocacıoğlu Ö, Koşan E, Birinci İ, Kanmaz M, Yılmaz M: İmipenemin çeşitli bakteri suşlarına etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılması, *ANKEM Derg* 8: 36 (1994).
9. Kresken M, Wiedemann B: Development of resistance to nalidixic acid and the fluoroquinolones after the introduction of norfloxacin and ofloxacin, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1285 (1988).
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, Fourth Informational Supplement; Approved standard, NCCLS Document M100-S4, Villanova (1992).
11. Rolston KVI, Bodey GP: In vitro susceptibility of *Acinetobacter* species to various antimicrobial agents, *Antimicrob Agents Chemother* 30: 769 (1986).
12. Scribner RK, Marks MI, Weber AH, Tarpay MM, Welch DF: Activities of various beta-lactams and aminoglycosides, alone and in combination, against isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis, *Antimicrob Agents Chemother* 21: 939 (1982).
13. Stever HG, Bartlett KH, Chow AW: Comparison of susceptibility of gentamicin-resistant and susceptible "*Acinetobacter anitratus*" to 15 alternative antibiotics, *Antimicrob Agents Chemother* 30: 624 (1986).
14. Tabak F, Dumankar A, Hondur N, Aktuğlu Y: Üriner sistem infeksiyonlarından elde edilen bakterilerin kinolonlara in vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 7: 41 (1993).
15. Traub WH, Spohr M: Antimicrobial drug susceptibility of clinical isolates of *Acinetobacter* species (*A. baumannii*, *A. haemolyticus*, genospecies 3, and genospecies 6), *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1617 (1989).
16. Wolfson JS, Hooper DC: Fluoroquinolone antimicrobial agents, *Clin Microbiol Rev* 2: 378 (1989).