

Yoğun Bakım Servisindeki Hastalardan İzole Edilen Gram-Negatif Patojenlerin β -Laktam Antibiyotiklere Direnç Durumu

Hakan Leblebicioğlu¹, Yunus Nas¹, Murat Günaydın¹, Ahmet Saniç², Zeynep Akçam¹

Özet: Yoğun bakım servisinde hastane infeksiyonlu hastalardan izole edilen toplam 10 Gram-negatif patojen'in (50 *E. coli*, 26 *Pseudomonas* spp., 19 *Klebsiella* spp. ve 8 *Enterobacter* spp.) çeşitli β -laktam antibiyotiklere karşı disk difüzyon yöntemiyle dirençlilik durumları araştırıldı. Sefoperazon ile sulbaktamın kombine edilmesinin Gram-negatif mikroorganizmalara etkinlikte artışa neden olduğu gözlemlendi. Gram-negatif mikroorganizmalara en etkili antibiyotik imipenem olarak saptandı.

Anahtar Sözcükler: Yoğun bakım birimi, hastane infeksiyonu.

Summary: Resistance of Gram-negative organisms isolated from intensive care patients to β -lactam antibiotics. The resistance of total 103 Gram-negative pathogens (50 *E.coli*, 26 *Pseudomonas* spp., 19 *Klebsiella* spp. and 8 *Enterobacter* spp.), isolated from patients with nosocomial infections, to various β -lactam antibiotics was investigated with disk diffusion method, in an intensive care unit. In this study the combination of cefoperazone with sulbactam achieved a marked improvement of the antibacterial effect of this drug against Gram-negative pathogens. It was concluded that imipenem was the most effective antibiotic against Gram-negative microorganisms.

Key Words: Intensive care unit, nosocomial infection.

Giriş

Hastanede gelişen infeksiyonlar mortalite ve morbidite artışı yanında önemli sağlık harcaması nedenidir (1). Özellikle yoğun bakım birimlerinde hastalar gerek hastalıklar gerekse sık sık manipülasyon yapılmaları nedeniyle infeksiyon gelişme riski altındadırlar (2). Bu hastalarda infeksiyona neden olan etkenler hastane kaynaklı olduklarından sıklıkla antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalardır (3). Yoğun bakım hastalarındaki infeksiyonların yarısında eken Gram-negatif bakterilerdir (3,4). Direncin en önemli nedeni kontrolsüz ve uygun olmayan antibiyotik kullanımudur (5). Sıklıkla infeksiyonların tedavisinde kullanılan β -laktam grubu antibiyotiklere karşı mikroorganizmalar penisilin bağlayan protein (PBP)'lerde değişiklik, β -laktamaz üretimi ve dış membran proteinlerinde oluşan değişikliklerle direnç geliştirirler (5). Bu mekanizmalar içerisinde en önemlisi mikroorganizmalar arasında plazmidler aracılığı ile taşınabilmesi nedeniyle β -laktamaz direncidir (6-8). Antibiyotiklere direnç bakımından hastaneler arasında hatta klinikler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle hastanelerde eken mikroorganizmalar belirlenip bunların antibiyotik direnç durumlarının belirlenmesi gerekmektedir.

Yöntemler

Ocak 1995-Haziran 1995 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım servislerindeki hastaların kan, idrar, yara ve balgam kültürlerinden izole edilen toplam 103 Gram-negatif patojen (50 *E. coli*, 26 *Pseudomonas* spp., 19 *Klebsiella* spp. ve 8 *Enterobacter* spp.) çalışmaya alındı. Bu suşların ampisilin (AMP), amoksisilin/klavulanik asid (AUG), piperasilin (PIP), aztreonam (ATM), sefalotin (KEF), sefoksitin (FOX), sefuroksim (FRA), sefoperazon (CFP), sefoperazon/sulbaktam (CFS), seftriakson (CRO), seftazidim (CAZ), sefotaksim (FTX), seftizoksım (ZOX), sefodizim (DIZ) ve imipenem (IPM)'e olan duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı (9). Ampisilin ve amoksisilin/klavulanik asid

Pseudomonas suşları dışındaki suşlarla çalışıldı. Çalışmada *E.coli* ATCC 25922, *E.coli* ATCC 35218 ve *P.aeruginosa* ATCC 27853 suşları kontrol olarak kullanıldı. Direnç paterninin incelenmesinde dirençli ve az duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde Whonet Programı ve iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı.

Sonuçlar

Çalışan antibiyotikler içinde imipenem ve sefoperazon/sulbaktam diğerlerine göre anlamlı olarak daha etkin bulundular ($p<0.05$) (Tablo 1-4). Çalışan tüm suşlarda sefoperazon/sulbaktam dışındaki üçüncü kuşak sefalosporinler arasında duyarlılık yönünden anlamlı farklılık yoktu. İmipeneme direnç hiçbirinde görülmedi. *E.coli* suşlarından % 20'si, amoksisilin/klavulanik asid, piperasilin, sefalotin, sefuroksim, ampisilin ve sefoperazona aynı anda dirençliydi (Tablo 5). *Klebsiella* spp. suşlarının % 32'si amoksisilin/klavulanik asid, piperasilin, sefoperazon/sulbaktam, aztreonam, seftriakson, sefodizim, seftizoksım, sefotaksim, sefoperazon ve sefuroksime aynı anda dirençlilik gösterdi (Tablo 6). *Enterobacter* spp. suşlarının % 25'i amoksisilin/klavulanik asid, piperasi-

Tablo 1. *E.coli* Suşlarının Duyarlılık Sonuçları

Antibiyotikler	Direnç		Az Duyarlı		Duyarlı	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Ampisilin	34	(68)	6	(12)	10	(20)
Amoksisilin/klavulanat	30	(60)	9	(18)	11	(22)
Piperasilin	28	(56)	0	-	22	(44)
Aztreonam	0	-	0	-	50	(100)
Sefalotin	36	(72)	5	(10)	9	(18)
Sefoksitin	13	(26)	4	(8)	33	(66)
Sefuroksim	5	(10)	11	(22)	34	(68)
Seftazidim	1	(2)	0	-	49	(98)
Sefoperazon	5	(10)	3	(6)	42	(84)
Sefoperazon/sulbaktam	0	-	0	-	50	(100)
Seftriakson	0	-	0	-	50	(100)
Sefotaksim	1	(2)	0	-	49	(98)
Seftizoksım	1	(2)	0	-	49	(98)
Sefodizim	1	(2)	0	-	49	(98)
İmipenem	0	-	0	-	50	(100)

(1) Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

(2) Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (4-6 Eylül 1995, İstanbul)'nde bildirilmiştir.

Tablo 2. *Klebsiella* Suşlarının Duyarlılık Sonuçları

Antibiyotikler	Dirençli Sayı (%)	Az Duyarlı Sayı (%)	Duyarlı Sayı (%)
Ampisilin	17 (90)	2 (11)	0 -
Amoksisilin/klavulanat	16 (84)	1 (5)	2 (11)
Piperasilin	14 (74)	0 -	5 (26)
Aztreonam	1 (5)	0 -	18 (95)
Sefalolin	16 (84)	1 (5)	2 (11)
Sefoksitin	10 (53)	2 (11)	7 (37)
Sefuroksim	12 (63)	2 (11)	5 (26)
Seftazidim	2 (11)	2 (11)	15 (79)
Sefoperazon	9 (47)	3 (16)	7 (37)
Sefoperazon/sulbaktam	0 -	1 (5)	18 (95)
Seftriakson	2 (11)	2 (11)	15 (79)
Sefotaksim	2 (11)	1 (5)	16 (84)
Seftizoksım	3 (16)	3 (16)	13 (68)
Sefodizim	3 (16)	3 (16)	13 (68)
İmpinenem	0 -	0 -	19 (100)

lin, aztreonam, seftizoksım, sefoperazon/sulbaktam, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, sefoperazon, sefodizim ve sefuroksime aynı anda dirençli bulundular (Tablo 7). *Pseudomonas* spp. suşlarının % 19'u sefoksitin, aztreonam, seftizoksım, seftriakson, sefotaksim, sefoperazon, sefodizim ve sefuroksime aynı anda dirençliydi (Tablo 8). *E. coli*, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. suşlarından aynı anda tüm antibiyotiklere duyarlı olan yoktu.

İrdeleme

Gün geçtikçe β -laktam antibiyotiklere direnç gelişimi artmaktadır. Aynı grup içerisinde kullanıma yeni giren antibiyotiklere hızla direnç geliştirebilmektedir (8). Özellikle β -laktamazlarla oluşan direnç çoğu zaman genetik olarak aktarılabilmektedir (6,7). Çalışmamızda *E.coli* suşlarının % 20'sinin AUG, PIP, FRA, KEF, AMP ve CFP'a; *Klebsiella* spp. suşlarının % 32'sinin AUG, ZOZ, PIP, CFS, ATM, CRO, FRA, FTX, DIZ ve CFP'a; *Pseudomonas* spp. suşlarının % 19'unun ZOZ, ATM, CRO, FTX, DIZ, CFP, FOX ve FRA'ya aynı direnç paternlerinin göstermeleri, yoğun bakım biriminde aynı türden diğer mikroorganizmalara geçen bir direnç özelliğinin olabileceğini veya hastaların çoğunda aynı tip *E.coli*, *Klebsiella* spp. ve *Pseudomonas* spp.'nin etken olduğunu düşündürmektedir. *Enterobacter* spp. suşlarında yüksek düzeyde direnç saptanmasına rağmen dominant direnç paterni saptanmamıştır. β -laktam antibiyotiklere β -laktamaz inhibitörü eklenmesiyle etkinlikte belirgin artış sağlanmaktadır ki bu da direnç mekanizmaları arasında β -laktamaz direncinin önemli bir rolü olduğunu ortaya koymaktadır (10,11). *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*

Tablo 3. *Enterobacter* Suşlarının Duyarlılık Sonuçları

Antibiyotikler	Dirençli Sayı (%)	Az Duyarlı Sayı (%)	Duyarlı Sayı (%)
Ampisilin	7 (88)	1 (13)	0 -
Amoksisilin/klavulanat	3 (38)	5 (63)	0 -
Piperasilin	4 (50)	0 -	4 (50)
Aztreonam	0 -	5 (63)	3 (38)
Sefalolin	6 (75)	2 (25)	0 -
Sefoksitin	5 (63)	2 (25)	1 (13)
Sefuroksim	4 (50)	4 (50)	0 -
Seftazidim	1 (13)	1 (13)	6 (75)
Sefoperazon	2 (25)	4 (50)	2 (25)
Sefoperazon/sulbaktam	0 -	2 (25)	6 (75)
Seftriakson	2 (25)	0 -	6 (75)
Sefotaksim	2 (25)	3 (38)	3 (38)
Seftizoksım	2 (25)	1 (13)	6 (63)
Sefodizim	2 (25)	6 (75)	0 -
İmpinenem	0 -	0 -	8 (100)

Tablo 4. *Pseudomonas* Suşlarının Duyarlılık Sonuçları

Antibiyotikler	Dirençli Sayı (%)	Az Duyarlı Sayı (%)	Duyarlı Sayı (%)
Piperasilin	8 (31)	0 -	18 (69)
Aztreonam	7 (27)	18 (69)	1 (4)
Sefalolin	25 (96)	0 -	1 (4)
Sefoksitin	19 (73)	4 (15)	3 (12)
Sefuroksim	25 (96)	1 (4)	0 -
Seftazidim	3 (12)	4 (15)	19 (73)
Sefoperazon	13 (50)	13 (50)	0 -
Sefoperazon/sulbaktam	1 (4)	13 (50)	12 (46)
Seftriakson	6 (23)	17 (65)	3 (12)
Sefotaksim	7 (27)	18 (69)	1 (4)
Seftizoksım	13 (50)	11 (42)	2 (8)
Sefodizim	10 (39)	15 (58)	1 (4)
İmpinenem	0 -	0 -	26 (100)

bacter suşlarına etkili olduğu bildirilen (12) ve bu çalışmanın yapıldığı dönemde henüz hastanemizde kullanılmamış olan sefodizim de diğer üçüncü kuşak sefalosporinlerle benzer nitelikte in vitro direnç saptadık. Bu sonuç göstermektedir ki, hastanedeki antibiyotik kullanma alışkanlıkları sonucu gelişen direnç, hiç kulla-

Tablo 5. *E. coli* Suşlarının Direnç Paternleri

Suşun Dirençli veya Az Duyarlı Olduğu Antibiyotik	Sayı (%)
FRA	3 (6)
AMP	2 (4)
FRA, CFP	1 (2)
AUG, FRA, AMP	1 (2)
PIP, FRA, KEF	2 (4)
AUG, FRA, KEF, AMP	1 (2)
PIP, FRA, KEF, CFP	1 (2)
FOX, FRA, KEF, AMP	1 (2)
AUG, PIP, FOX, FRA, KEF	1 (2)
AUG, PIP, FRA, KEF, AMP	3 (6)
AUG, PIP, KEF, AMP, CFP	3 (6)
AUG, FOX, FRA, KEF, AMP	1 (2)
PIP, FRA, DIZ, KEF, CFP	1 (2)
AUG, PIP, FOX, FRA, FTX, AMP	1 (2)
AUG, PIP, FOX, FRA, KEF, AMP	1 (2)
AUG, PIP, FRA, FTX, KEF, AMP	2 (4)
AUG, PIP, FRA, FTX, KEF, CFP	1 (2)
AUG, PIP, FRA, KEF, AMP, CFP	10 (20)
AUG, FOX, FRA, FTX, KEF, AMP	2 (4)
AUG, PIP, FOX, FRA, FTX, DIZ, AMP	1 (2)
AUG, PIP, FOX, FRA, DIZ, KEF, AMP	1 (2)
AUG, PIP, FOX, FRA, DIZ, KEF, CFP	2 (4)
AUG, PIP, FOX, FRA, KEF, AMP, CFP	2 (4)
AUG, PIP, FRA, FTX, KEF, AMP, CFP	1 (2)
AUG, PIP, FRA, DIZ, KEF, AMP, CFP	1 (2)
AUG, PIP, FOX, FRA, FTX, KEF, AMP, CFP	1 (2)
AUG, PIP, FOX, FRA, FTX, DIZ, KEF, AMP, CFP	2 (4)
AUG, ZOZ, PIP, FOX, FRA, FTX, DIZ, KEF, CAZ, ZOZ, AMP, CFP	1 (2)

Tablo 6. *Klebsiella* Suşlarının Direnç Paternleri

Suşun Dirençli veya Az Duyarlı Olduğu Antibiyotik	Sayı (%)
FRA	2 (11)
AUG, FRA, FTX	1 (5)
AUG, PIP, FRA, CFP	1 (5)
AUG, PIP, ATM, FRA, FTX, DIZ, CFP	2 (11)
AUG, PIP, CRO, FRA, FTX, DIZ, CFP	1 (5)
AUG, ZOZ, PIP, CRO, FRA, FTX, DIZ, CFP	1 (5)
AUG, ZOZ, PIP, ATM, CRO, FRA, FTX, DIZ, CFP	1 (5)
AUG, PIP, CFS, ATM, FRA, FTX, DIZ, CAZ, CFP	1 (5)
AUG, ZOZ, PIP, CFS, ATM, CRO, FRA, FTX, DIZ, CFP	6 (32)
AUG, ZOZ, PIP, CFS, ATM, CRO, FRA, FTX, DIZ, CAZ, CFP	3 (16)

Tablo 7. *Enterobacter* Suşlarının Direnç Paternleri

Suşun Dirençli veya Az Duyarlı Olduğu Antibiyotik	Sayı	(%)
AUG, PIP, FRA, DIZ	1	(13)
AUG, PIP, ATM, FRA, DIZ	1	(13)
AUG, PIP, ATM, FRA, DIZ, CFP	1	(13)
AUG, PIP, FRA, FTX, DIZ, CFP	1	(13)
AUG, ZOX, PIP, FRA, FTX, DIZ, CFP	1	(13)
AUG, PIP, ATM, FRA, FTX, DIZ, CFP	1	(13)
AUG, ZOX, PIP, CFS, ATM, CRO, FRA, FTX, DIZ, CAZ, CFP	2	(25)

nımda olmayan antibiyotikleri de etkileyebilmektedir. Sefodizim dışındaki üçüncü kuşak sefalosporinlerin direnç durumları Işık ve arkadaşları (13), Kocabeyoğlu ve arkadaşları (14)'nın yaptıkları çalışmalarının sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Çalışmamız sonuçlarına göre yoğun bakım hastalarındaki infeksiyonlarda empirik tedavide imipenem ve sefoperazon/sulbaktam ilk seçenek ilaçlar gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Korten V. Hastane infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve genel risk faktörleri. In: Akalın HE, ed. *Hastane infeksiyonları*. Ankara: Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları No. 1, 1993: 34-44
2. Kahraman H. Yüksek riskli hastane bölümlerinde infeksiyon. *Klimik Derg* 1993; 3: 111-20
3. Wilke A. Hastane infeksiyonlarının etkenleri ve antibiyotik duyarlılık durumları. In: Akalın HE, ed. *Hastane infeksiyonları*. Ankara: Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları No. 1, 1993: 45-53
4. Leblebicioğlu H. Sık görülen hastane infeksiyonu türleri ve etkenleri. *Klimik Derg* 1993; 3: 109-10
5. Akalın HE. Antibiyotik kullanımı ile bakteriyel direnç gelişmesi arasındaki ilişkiler. In: Akalın HE, ed. *Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve antibiyotik duyarlılık testleri*. İstanbul: Pfizer İlaçları, 1992: 9-14
6. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum β -lactamases. *Eur J Clin Microbiol In-*

Tablo 8. *Pseudomonas* Suşlarının Direnç Paternleri

Suşun Dirençli veya Az Duyarlı Olduğu Antibiyotik	Sayı	(%)
PIP, CFS, CFP, FRA	1	(4)
ZOX, ATM, FTX, DIZ, CFP, FOX, FRA	1	(4)
ATM, CRO, FTX, DIZ, CFP, FOX, FRA	1	(4)
ZOX, CFS, ATM, FTX, DIZ, CFP, FOX, FRA	1	(4)
ZOX, ATM, CRO, FTX, DIZ, CFP, FOX, FRA	5	(19)
ZOX, PIP, CFS, ATM, CRO, FTX, DIZ, CFP, FRA	1	(4)
ZOX, PIP, ATM, CRO, FTX, DIZ, CFP, FOX, FRA	2	(8)
ZOX, CFS, ATM, CRO, FTX, DIZ, CFP, FOX, FRA	4	(15)
ZOX, ATM, CRO, FTX, DIZ, CAZ, CFP, FOX, FRA	3	(12)
ZOX, PIP, CFS, ATM, CRO, FTX, DIZ, CAZ, CFP, FRA	1	(4)
ZOX, PIP, CFS, ATM, CRO, FTX, DIZ, CFP, FOX, FRA	3	(12)
ZOX, CFS, ATM, CRO, FTX, DIZ, CAZ, CFP, FOX, FRA	3	(12)

fect Dis 1994; 13 (Suppl 1): 17-29

7. Jacoby GA. Genetics of extended-spectrum β -lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13 (Suppl 1): 2-11
8. Quinn JP. Clinical significance of extended-spectrum β -lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13 (Suppl 1): 39-42
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved Standard. NCCLS Document M2-A5. Villanova, Pa: NCCLS, 1993
10. Korten V, Eskitürk A, Söyletir G. Sulbactam/cefoperazone'un cefoperazone'a dirençli nozokomiyal Gram negatif patojenlere in-vitro etkisi [Özet]. *Ankem Derg* 1992; 6: 138
11. Leblebicioğlu H, Günaydın M, Saniç A, Büyükalpelli R. İdrar kültürlerinden izole edilen basillerin β -laktam ve β -laktamaz inhibitörlü antibiyotiklere duyarlılıklarının karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bil* 1994; 28: 218-22
12. Ronald NJ, Arthur L, Barry CT, Harold WW. In vitro antimicrobial activity evaluation of cefodizime (HR 221), a new semisynthetic cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 20: 760-8
13. Işık F, Hayran M, Özkuyumcu C, Akalın HE. Hacettepe Üniversitesi hastanelerinde hastane infeksiyonları 1991 [Özet]. *Ankem Derg* 1992; 6: 181
14. Kocabeyoğlu Ö, Koşan E, Lokman NS, Keskin K, Gökben M, Fidan A. Hastane ortamından izole edilen bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç [Özet]. *Ankem Derg* 1994; 8: 15