

YOĞUN BAKIM HASTALARINDAN İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF ÇOMAKLARA BAZI ANTİBİYOTİKLERİN İN VİTRO ETKİSİ

Emine SÖNMEZ*
Esra AĞEL**
Yaşar BAYINDIR*
Mehmet Sait TEKEREKOĞLU**
Cumali ÇETİN*
Bengül DURMAZ**

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Turgut Özal Tıp Merkezi, Klinik
Bakteriyoloji ve İnfeksiyon
Hastalıkları Anabilim Dalı,
MALATYA
** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Turgut Özal Tıp Merkezi,
Mikrobiyoloji ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
MALATYA

Yazışma adresi:
Doç.Dr Emine SÖNMEZ
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Turgut Özal Tıp Merkezi, Klinik
Bakteriyoloji ve İnfeksiyon
Hastalıkları Anabilim Dalı,
MALATYA

Amaç: Turgut Özal Tıp Merkezi Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen 375 Gram negatif çomak üzerine bazı antibiyotiklerin in vitro etkisi araştırıldı.

Materyal ve Metot: Antibiyotiklerin invitro etkisi disk difüzyonla araştırıldı.

Bulgular: En etkin antibiyotikler sırasıyla trovafloksasin, sefodizim disodyum, sefuroksim aksetil, meropenem ve tikarsilin/klavulonik asit olarak tespit edildi.

Tüm antibiyotikler içinde trovafloksasin (%99), meropenem (%95) ve tikarsilin klavulonik asit (%95) en etkin bulundu.

Sonuç: Trovafloksasin'in in vitro etkinliğinin klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekir. Meropenem ve tikarsilin klavulonik asit ise yoğun bakım hastalarının Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında antibiyogram sonuçlarına göre kullanılabilir kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Yoğun bakım ünitesi, Gram negatif bakteri, bazı antibiyotikler

In vitro effect of some antibiotics on Gram-negative rods isolated from patients in intensive care unit

Objective: In vitro effect of certain antibiotics on 375 gram negative rods isolated from patients in the intensive care unit of Turgut Ozal Medical Center was investigated.

Material and Method: Antibiotic sensitivity tests were performed by disc diffusion method according to NCCLS recommendations.

Findings: The most effective antibiotics were trovafloxacin, cefodizime disodium, cefuroxime axetil, meropenem, and ticarcillin clavulonic acid. Of these antibiotics, trovafloxacin (99 %), meropenem (95 %), and ticarcillin clavulonic acid (95 %) were the most effective.

Conclusion: The in vivo effect of trovafloxacin should be supported with clinical experiments. Meropenem and ticarcillin clavulonic acid could also considered to be used according to antibiogram results in patients of intensive care unit.

Key words: Intensive care unit, Gram negative bacteria, antibiotics

Yoğun bakım ünitelerindeki enfeksiyonlar, önemli teknolojik gelişmelere rağmen hala sorundur. Bu ünitelerde enfeksiyon riskini artıran predispozan faktörler; iatrojenik işlemler, anatomik bariyerlerde defektler, tabii traktüslerin tıkanması (bronşial tıkanma vb.), humoral ve hücreli immün yetmezlik, granülositopeni vb. faktörlerdir.¹ Hastaneye yatan hastaların %10'u yoğun bakım ünitelerine yatırılmakta ve hastane enfeksiyonlarının 1/3'ü bu birimde meydana gelmektedir. Yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal enfeksiyonlar, primer olarak kateter ve abdominal kaynaklı bakteriyemiler olup ikinci sıklıkta pnömoniler gelmektedir.² Son yıllarda, fluoronaphthyridone sınıfından sentetik yeni bir kinolon türevidir olan trovafloksasin ile birçok çalışma yayınlanmıştır. Trovafloksasin, Gram negatif çomaklara etkinliğini yanı sıra Gram pozitif bakteriler, atipik

mikroorganizmalar ve anaerob bakterilere de etkin olan fakat yan etkilerinden dolayı piyasadan çekilen bir antibiyotiktir.³

Bu çalışmada bazı antibiyotiklerin yoğun bakım enfeksiyonlarından izole edilen Gram negatif çomaklara in vitro etkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOT

Turgut Özal Tıp Merkezi yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan Mayıs 1998 ile Mayıs 1999 tarihleri arasında toplanan 150 idrar, 100 kan, 61 kateter, 23 trakeostomi ve 41 diğer örneklerden oluşan toplam 375 örnekten izole edilen Gram negatif çomaklar üzerine trovafloksasin ve diğer bazı antibiyotiklerin etkisi disk difüzyon yöntemi ile National Committee of Clinical Laboratory

Standarts (NCCLS) standartlarına göre belirlenmiştir.⁴ Bu çalışmada trovafloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, sefepim, seftriakson, seftizoksım, sefodizim disodyum, sefotaksım, seftazidim, sefprozil, lorakarbef, sefaklor, sefuroksım aksetil, imipenem, meropenem, amikasin, aztreonam, trimetoprim sulfometaksazol, ampisilin sulbaktam, tikarsilin-klavulonik asit olmak üzere 20 antibiyotik kullanılmıştır. Çalışmada Oxoid diskleri kullanılmış olup trovafloksain diski 10 mgr. antibiyotik içermektedir. Kontrol suşları olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır. Trovafloksasin, bu çalışma sırasında henüz piyasadan toplatılmadığı için çalışmaya dahil edilmiştir.

BULGULAR

Tablo 1'de suşlar ve antibiyotik direnç oranları verilmiştir. Tablo 1'de gösterildiği gibi trovafloksasin ve siprofloksasin için in vitro olarak yoğun bakım hastalarından izole edilen Gram negatif çomaklarda *P. aeruginosa* (%5-8) dışında direnç tespit edilememiştir. Yine aynı tabloda gösterildiği gibi III. kuşak sefalosporinler içinde sefodizim disodyum ve seftazidime en az direnç tespit edilmiştir (%15, %16). İkinci kuşak sefalosporinler içinde direnç

oldukça fazla iken karbapenemler, tikarsilin klavulonat ve aztreonam etkili bulunmuştur.

TARTIŞMA

Yoğun bakım hastalarındaki infeksiyonlarda genellikle beta laktam antibiyotikler kullanılır. Son zamanlarda karbapenem ve kinolonların da kullanımı artmıştır. Çalışmamızda yeni bir kinolon olan trovafloksasine karşı Gram negatif çomaklarda direnç oranı %1 olup siprofloksasin ve ofloksasinde bu oranlar sırasıyla %5 ve %10'dur. Tablo 1'de gösterildiği gibi *P. aeruginosa* dışında diğer Gram negatif bakterilere kinolonların in vitro etkinliği oldukça yüksektir. Fass ve ark.⁵, Ramirez- Ronda ve ark.⁶ yaptıkları in vitro çalışmalarda Gram negatif bakterilerde *P. aeruginosa* hariç trovafloksasini diğer kinolonlardan daha etkili bulmuşlardır. Bu çalışmada *P. aeruginosa* için trovafloksasin direncini %5 tespit ederken bu oran siprofloksasin için %8, ofloksasin için %22 olarak bulunmuştur.

Yoğun bakım ünitelerinde oldukça sık kullanılan üçüncü kuşak sefalosporinler ve sefepim için yapılan karşılaştırmada en az direnç gelişen antibiyotik olarak sefodizim disodyum tespit edilmiştir (%15) (Tablo 1). Daha önce yaptığımız bir çalışmada aminoglikozit direnci

Tablo 1. Gram negatif çomakların bazı antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	E. coli 100		P. aeruginosa 100		E. aerogenes 100		K. pneumoniae 35		Serratia spp. 16		Acinetobacter spp. 13		Citrobacter spp. 11		Total 375	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Trovafloksasin	0	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1
Siprofloksasin	0	0	8	8	2	2	3	9	4	25	1	8	2	18	20	5
Ofloksasin	0	0	22	22	0	0	3	9	4	25	5	38	3	27	37	10
Sefepim	2	2	44	44	1	1	13	37	10	63	5	38	8	73	83	22
Seftriakson	31	31	65	65	29	29	28	80	13	81	11	85	10	91	187	50
Seftizoksım	26	26	58	58	28	28	30	86	9	56	9	69	8	73	168	45
Sefodizim	3	3	15	15	5	5	10	29	8	50	8	62	7	64	56	15
Sefotaksım	17	17	48	48	15	15	20	57	8	50	12	92	11	100	131	35
Seftazidim	2	2	11	11	5	5	15	43	8	50	8	62	10	91	59	16
Sefprozil	10	10	41	41	6	6	11	31	12	75	11	85	10	91	101	27
Lorakarbef	37	37	67	67	49	49	22	63	16	100	12	92	10	91	213	57
Sefaklor	18	18	55	55	19	19	11	31	11	69	9	69	8	73	131	35
Sefuroksım	8	8	32	32	6	6	23	66	8	50	10	77	7	64	94	25
İmipenem	0	0	5	5	0	0	5	14	6	375	7	54	5	45	28	7
Meropenem	0	0	3	3	0	0	3	9	3	19	6	46	5	45	20	5
Amikasin	5	5	10	10	6	6	10	29	10	63	9	69	7	64	57	15
Aztreonam	4	4	12	12	3	3	9	26	8	50	7	54	6	55	49	13
TMP/SMX*	30	30	40	40	28	28	20	57	9	56	12	92	11	100	150	40
Ampisilin-sulbaktam	25	25	45	45	30	30	30	86	15	94	13	100	11	100	169	45
Tikarsilin-klavulonat	1	1	7	7	1	1	1	3	2	13	3	23	4	36	19	5

* TMP/SMX: Trimetoprim sulfometoksazol

olan 120 Gram negatif bakterilerde sefepim, seftizoksim, seftriakson, sefotaksim dirençlerini sırasıyla %27, %28, %37, %31 olarak tespit etmiştik.⁷ Bu çalışmada da aynı antibiyotiklere sırasıyla %22, %45, %50, %35 oranlarında direnç saptanmıştır. Sefepim hariç diğer antibiyotiklerde direncin arttığı gözlenmiştir. Sefepimin yoğun bakım infeksiyonlarında ampirik kullanımının azaltılması bu direncin azalmasını sağlamıştır, düşüncesindeyiz. Sefodizim direncinin daha düşük olması bu antibiyotiğin daha az kullanımına bağlı olabilir. Öngen ve ark.⁸ *Enterobacteriaceae* ailesinde sefodizim disodyum direncini *Enterobacter spp.*'de %44, *K. pneumoniae*'de %32, *Citrobacter spp.*'de %25 olarak saptamışlardır. Bizim oranlarımızdan farklı olan bu oranlar, ayrı merkezlerin farklı antibiyotik kullanım politikaları ve farklı direnç paternlerine bağlanabilir. Başka yazarlar sefodizim disodyumun *Enterobacteriaceae* ailesine oldukça etkili olduğunu, sınırlı *Klebsiella spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp.* dirençleri olduğunu alanı bulmuştur.¹⁶⁻¹⁸

Çalışmamızda imipenem direnci %7, meropenem direnci ise %5 oranında saptanmıştır. Atakan ve ark.¹⁹ nazokomiyal Gram negatif çomaklarda imipenem direncini ortalama %10, meropenem direncini %2 bulmuşlardır. İmipenem direncini %8-31, meropenem direncini %3-5 bildiren çalışmalar da vardır.^{20, 21} Merkezimizde meropenem yeni kullanıma giren antibiyotik olup imipenem ise cerrahi ve pediatri bölümlerinde daha uzun süredir kullanılmakta olan antibiyotiklerdir.

Yoğun bakım hastalarının infeksiyonlarında kullanılan diğer antibiyotiklerden ; amikasin, aztreonam, ampicillin-sulbaktam; trimetoprim-sulfametaksazol; tikarsilin-klavulonik; asit için Gram negatif bakterilerde direnç oranları sırasıyla %15, %13, %45, %40, %5 olarak tespit edilmiştir (Tablo 1). Emekdaş ve ark.²⁰ Ögünç ve ark.²¹ Kaleli ve ark.²² yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Tikarsilin klavulonik asit in vitro olarak Gram negatif çomaklara oldukça etkin bulunmuştur.

Sonuç olarak yoğun bakım infeksiyonlarına neden olan Gram negatif çomaklara in vitro olarak trovafloksasin %99, siprofloksasin %95, meropenem %95, tikarsilin klavulonik asit %95

bildirmişlerdir.^{9,10} Kasai ve ark.¹¹ Gram negatif çomaklara, sefodizimin diğer üçüncü kuşaklardan (sefotaksim, sefmenoksim) daha etkili bulmuşlardır. Bu çalışmada seftazidim direnci %16 olarak tespit edilmiştir. Ampirik tedavide çok yaygın olarak kullanılan bu antibiyotiğe direncimiz düşük olup başka çalışmalarda Gram negatif bakterilerde %26-77 oranlarında seftazidim dirençleri bildirilmiştir.^{7,12, 13}

Sefprozil, lorokarbef, diğer bazı ikinci kuşak sefalosporinler içinde en az direnç sefuroksim aksetil (%25) için bulunmuştur. Köksal ve ark.¹⁴ yaptıkları bir çalışmada *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter spp.* suşlarında sefuroksim direncini %48-61 olarak tespit etmişlerdir. Bhakta ve ark.¹⁵ *Pseudomonas cepacia* suşlarına sefprozil ve lorokarbefi etkisiz bulmuşlardır. Bu gruptaki antibiyotikler merkezimiz yoğun bakımında sıklıkla kullanılmayan antibiyotiklerdir. Sefprozil, lorokarbef, sefaklor daha çok üst solunum yolu infeksiyonu olan poliklinik hastalarında kullanım oranında etkin bulunmuştur. Trovafloksasinin etkinliğinin klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekir. Meropenem, siprofloksasin ve tikarsilin/klavulonik asit kültür-antibiyoqram sonuçlarına göre merkezimizde yoğun bakımın Gram negatif bakteri infeksiyonlarında kullanılabilirler kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Akalin HE. *Hastane İnfeksiyonları*. I. Baskı, Güneş Yayınları, Ankara 1993, 206.
2. Brun Buissen C. Nosocomial infection sources in intensive care unit. *15th Int cong for Intensive Care Medicine*, Brussels 1995; 39.
3. Andriole VT. *The Quinolones*. 2nd ed, Academic Press, San Diego 1998, 397.
4. NCCLS. *Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Test*, 5th ed, Document M2 A5, NCCLS, Villaova 1993.
5. Fass RJ, Barnishan J, Solgmor MC. In vitro activities of quinolones, beta lactams, tobramycin, and trimethoprim sulfamethoxazole against nonfermentative Gram negative bacilli, *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1412.
6. Ramirez Ronda CH, Ramirez Ramirez CR, Vera D. Comparative in vitro activity of trovafloxacin and other quinolones against aerobic Gram negative bacilli, *Proceedings of the International Congress for Infectious Diseases*, Hong Kong 1996; 103.
7. Sönmez E, Köroğlu M, Çınar Y, Durmaz B: Sefepim ve bazı üçüncü kuşak sefalosporinlerin Gram negatif bakterilere etkinliği. *ANKEM Derg* 1998; 12 (1): 45.
8. Öngen B, Kaygusuz A, Gürler N, Töreci K: Çeşitli bakteri suşlarına sefodizimin etkinliği, *ANKEM Derg* 1998; 12 (1): 41.
9. Jones RN, Barry AL, Thorrynsbe C, Wilson HW. In vitro antimicrobial activity evaluation of cefodizime (HR 221): a new semisynthetic cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 20: 760.
10. Knothe H, Shah PM: In vitro activity of cefodizime, *Infection* 1992; 20 : 3.

11. Kasai K, Tsui A, Migazaki S, Goto S. In vivo antibacterial activity of cefodizime a new cephalosporin antibiotic. *The Japanese J Antibiotics* 1994; 28 (7): 1306.
12. Beşirbellioğlu BA, Gül HC, Tabak F, Dayan S, Hacibektaşoğlu A: GATA Eğitim Hastanesi'nde nozokomiyal infeksiyon etkenlerinin antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 11(2): 105 (1997).
13. Çağlar R, Aydın K, Köksal İ, Volkan S: Yatan hastalardan izole edilen Acinetobacter suşlarının dağılım ve antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 11(2): 112 (1997).
14. Köksal İ, Aydın K, Çağlar R: Erişkin ve çocuk hastalardan izole edilen bakterilerin kinolon ve diğer bazı antibiyotiklere duyarlılığının araştırılması, *ANKEM Derg* 11 (2): 127 (1997).
15. Bhakta RD, Leader I, Jacobson R, Robinson Dunn B, Honicky RE, Kumar A. Antibacterial properties of investigational new, and commonly used antibiotics against isolates of Pseudomonas spp. in Michigan, *Chemotherapy* 1992; 38: 319.
16. Nord CE. 5. Beta - lactam antibiotic for treatment of respiratory tract infections Focus on lorocarbef. *Clinician* 1995; 13 (1): 106.
17. Pichichero EM, McLinn S, Aronovitz G, Fiddes R, Blumer J, Nelson K, Dashofsky B. Cefprozil treatment in the recurrent and refracter acute otitis media. *Pediatr Infect Dis* 1995; 14: 183.
18. Sourgens H, Derendof H, Schiffer H. Pharmacokinetic profile of cefaclor. *International J Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1997; 35 (9): 374.
19. Atakan P, Mamikoğlu L, Saba R, Özçelik FT, Sarıgül F, Güler M, Gültekin M: Nozokomiyal Gram olumsuz çomakların kabapenam duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 1997; 11 (2): 107.
20. Emekdaş G, Kocabeyoğlu Ö, Birinci İ, Erdemoğlu A, Diler M. Tikarsilin klavulonat ile beta laktamaz inhibitörü içeren diğer beta laktam antibiyotiklerin gram negatif bakterilere etkinliğinin karşılaştırılması. *ANKEM Derg* 1999; 13(1): 17.
21. Ögünç D, Gültekin M, Günseren F, Çolak D, Öngüt G, Mamikoğlu L. Nozokomiyal Enterobacter suşlarının antibiyotik duyarlılık özellikleri. *ANKEM Derg* 1999; 13(1): 33.
22. Kaleli İ, Cevahir N, Turgut H. Klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter cinsi bakterilerin antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Derg* 1999; 13(4): 468.