

# Nozokomiyal İnfeksiyon Etkeni Olarak Saptanan Gram Negatif Bakterilerin Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıkları

**Dr. Semra TUNÇBİLEK\*, Dr. Hande ARSLAN\***

\* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

## ÖZET

Nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak saptanan gram negatif bakterilerin bazı antibiyotiklere karşı duyarlılıkları araştırıldı. Duyarlılık testi sıvı mikrodilüsyon metodu ile yapıldı. Minimum inhibitör konsantrasyonlar, Mueller Hinton sıvı besiyeri kullanılarak NCCLS'ye uyularak belirlendi. Doksanbeş gram negatif bakterinin %23'ü *Escherichia coli*, %21'i *Pseudomonas aeruginosa*, %14'ü *Klebsiella pneumoniae*, %14'ü *Acinetobacter baumannii*, %13'ü *Enterobacter cloacae*, %7'si nonfermantatif bakteri (*Burkholderia cepacia* %3, *Stenotrophomonas maltophilia* %2, *Aeromonas hydrophila* %2), %4'ü *Citrobacter freundii*, %3'ü *Enterobacter aerogenes*, %2'si *Klebsiella oxytoca* olarak tanımlandı. Antibiyotiklere duyarlılıkları ise; meropenem %87, imipenem %85, sefepim %80, ofloksasin %68, seftazidim %65, aztreonam %50 olarak belirlendi. Sonuç olarak meropenem, imipenem ve sefepimin hastanemizdeki nozokomiyal infeksiyon etkeninin gram negatif bakterilere daha etkili olduğunu gözledik. Bu antimikrobiyal ajanları gram negatif bakterilerin etken olduğu nozokomiyal infeksiyonların empirik tedavisinde önerebiliriz.

**Anahtar Kelimeler:** Gram Negatif Bakteri, Nozokomiyal İnfeksiyon, Antibiyotik Duyarlılığı.

## SUMMARY

### Antimicrobial Susceptibility Of Gram Negative Bacteria Causing Nosocomial Infections

Antibiotic susceptibilities of gram negative bacilli isolated from nosocomial infections were studied for their susceptibility to some antibiotics. Susceptibility tests were performed with microdilution broth method. Minimum inhibitory concentrations were determined with a dilution method in Mueller Hinton broth according to the NCCLS criteria. Ninety-five gram negative bacteria were identified as *Escherichia coli* 23%, *Pseudomonas aeruginosa* 21%, *Klebsiella pneumoniae* 14%, *Acinetobacter baumannii* 14%, *Enterobacter cloacae* %13, nonfermentative bacilli 7% (*Burkholderia cepacia* %3, *Stenotrophomonas maltophilia* %2, *Aeromonas hydrophila* %2), *Citrobacter freundii* 4%, *Enterobacter aerogenes* 3%, *Klebsiella oxytoca* 2%. Sensitivity to antibiotics tested were as follows: meropenem 87%, imipenem 85%, cefepime 80%, ofloxacin 68%, ceftazidime 65%, aztreonam 50%. As it is seen, meropenem, imipenem and cefepime were more effective agents for the nosocomial strains of gram negative bacteria in our hospital. We would recommend these antimicrobial agents for empiric therapy of nosocomial infections caused by gram negative bacteria.

**Key Words:** Gram Negative Bacteria, Nosocomial Infections, Antibiotic Susceptibility.

## GİRİŞ

Hastane enfeksiyonları bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini sürdürmektedir. Mortalite ve morbiditedeki artışın yanısıra tedavi maliyetlerindeki artış gün geçtikçe daha büyük boyutlara ulaşmaktadır.

Hastane enfeksiyonlarında etken olan mikroorganizmaların ve direnç paternlerinin yıllar içinde değişim göstermesi, bu konuyu ortaya çıkaran sörveyans çalışmalarının sürekli yapılmasını gerekli kılmaktadır. Son yıllarda özellikle aerobik gram negatif bakterilerde saptanan çoklu direnç nedeniyle yeni antibiyotiklerin kullanıma giriş hızı ve bu suşlardaki tedavi politikaları üzerine yapılan öneriler yoğunlaşmıştır (1,2).

Çalışmamızın amacı, hastanemizde nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak saptadığımız aerobik gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık oranlarını ortaya koyarak empirik tedavide seçilecek ajanları belirlemektir.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin değişik kliniklerinde ve yoğun bakım ünitelerinde Kasım 1996-Kasım 1997 tarihleri arasında yatan hastalardan izole edilmiş 95 aerobik gram negatif bakteri alınmıştır. Çalışmaya alınan suşlar "Centers for Disease Control CDC" kriterlerine göre, hastane enfeksiyonu olarak kabul edilen olgulardan izole edildiler (3).

Bakterilerin tiplendirilmesi için klasik bakteriyolojik yöntemlerden yararlanılmıştır (hareket, karbonhidratlara etkimesi, üre hidrolizi, indol, lizin dekarboksilaz, ornitin dekarboksilaz, H<sub>2</sub>S oluşturma, Voges Proskauer, metil kırmızısı, sitrat, oksidaz). Tiplendirilemeyen fermantatif suş-

lar için API 20E (Bio Merieux), nonfermantatif suşlar için API 20NE (Bio Merieux) kullanılmıştır.

Duyarlılığını belirlediğimiz antibiyotikler; imipenem (Merck Sharp & Dohme), meropenem (Zeneca), ofloksasin (Hoechst), sefepim (Bristol-Myers Squibb), seftazidim (Glaxo), aztreonam (Bristol-Myers Squibb) üretici firmalarından potansi bilinen toz şeklinde alınmıştır.

Duyarlılık testleri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile NCCLS standartlarına uygun olarak minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) tayin edilerek yapılmıştır (4). Kontrol için ATCC 25922 *Escherichia coli* suşu kullanılmıştır.

Antibiyotikler için kabul edilen "breakpoint"ler (dirençlik sınırı) (mg/L); imipenem 4, meropenem 4, sefepim 8, seftazidim 8, aztreonam 8, ofloksasin 2 şeklinde alınmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 95 aerobik gram negatif nozokomiyal enfeksiyon etkeni bakterinin görölme sıklığı; *E. coli* %23, *Pseudomonas aeruginosa* %21, *Klebsiella pneumoniae* %14, *Acinetobacter baumannii* %14, *Enterobacter cloacae* %13, nonfermantatif bakteri %7 (*Burkholderia cepacia* %3, *Stenotrophomonas maltophilia* %2, *Aeromonas hydrophila* %2), *Citrobacter freundii* %4, *Enterobacter aerogenes* %3, *Klebsiella oxytoca* %2 idi. Mikroorganizmaların en fazla izole edildiği materyal kan (%44) iken bunu, solunum yolu (%36), idrar (%11) ve cerrahi yara (%9) materyalleri izlemiştir.

Nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılık durumu Tablo 1'de gösterilmiştir. Nozokomiyal gram negatif suşlarda test edilen antibiyotiklere duyarlı suş sayıları ve oranları Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Nozokomiyal Etken Olarak İzole Edilen 95 Gram Negatif Bakteride Antibiyotiklere Duyarlılık Durumu.

	Duyarlı %	Orta Duyarlı %	Dirençli %
Meropenem	87	6	7
İmipenem	85	6	9
Sefepim	80	14	6
Ofloksasin	68	7	25
Seftazidim	65	8	27
Aztreonam	50	7	43

**Tablo 2.** Nozokomiyal Gram Negatif Suşlarda Denenen Antibiyotiklere Duyarlı Suş Sayıları ve Oranları

	Meropenem		İmipenem		Sefepim		Ofloksasin		Seftazidim		Aztreonam	
	n	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>E. coli</i>	22	20 (91)	20 (91)	20 (91)	20 (91)	17 (77)	18 (82)	17 (77)				
<i>P. aeruginosa</i>	20	14 (70)	12 (60)	16 (80)	6 (30)	14 (70)	11 (55)					
<i>A. baumannii</i>	13	12 (92)	10 (77)	8 (62)	8 (62)	7 (54)	4 (31)					
<i>K. pneumoniae</i>	13	12 (92)	13 (100)	11 (85)	12 (92)	8 (62)	5 (38)					
<i>E. cloacae</i>	12	12 (100)	12 (100)	11 (92)	10 (83)	7 (54)	7 (54)					
Nonfermantatif	6	5	5	5	3	3	1					
<i>C. freundii</i>	4	2	3	3	3	3	1					
<i>E. aerogenes</i>	3	3	3	1	3	1	1					
<i>K. oxytoca</i>	2	2	2	1	2	1	0					
TOPLAM	95	82	80	76	64	62	47					

Test edilen antibiyotikler nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan bakteriler arasında *E. coli*'ye en fazla etkili bulunurken, bunu sırasıyla *E. cloacae*, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* izlemiştir. *P. aeruginosa* ise denenen antibiyotiklere en fazla oranlarda dirençli bulunan nozokomiyal etken olup, bu suşlara karşı en etkili antibiyotik sefepim (%80) idi.

### TARTIŞMA

Hastaneler bakterilerde antibiyotik direncinin ortaya çıkması ve yayılması için en fazla suçlanan ortamlardır. Antibiyotik kullanımı, direnç genlerini taşıyan bakteriler yararına bir seleksiyona yol açmakta, özellikle hastaneler gibi antibiyotik kullanımının yoğun olduğu yerlerde dirençli suşlar artış göstermektedir (2).

Hastane enfeksiyonlarında tedavi genellikle empirik olarak başlamakta, seçilecek antibiyotiklerde hastanede yapılmış sürveyans çalışmalarının sonuçları dikkate alınmaktadır. Hastanemiz kronik böbrek yetmezlikli diyaliz hastaları ile renal transplantasyon yapılmış immünsüpresif tedavi almakta olan hastaların yoğunlukla takip edildiği bir hastane özelliği taşımaktadır. Bu çalışma hastanemizde nozokomiyal enfeksiyon etkeni gram negatif bakterilerin duyarlılık paterini belirleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamızın sonucunda hastanemizdeki nozokomiyal enfeksiyon etkeni gram negatif bakteriler arasında en sık *E. coli*'nin izole edildiğini, bunu *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii*'nin izlediğini belirledik.

Ülkemizdeki farklı hastanelerden bildirilen sonuçlarda ise ilk sırayı *Pseudomonas aeruginosa*'nın aldığı, *Klebsiella pneumoniae* ve *E. coli*'nin ise ikinci ve üçüncü sırada olduğu bildirilmektedir (1,5,6,7). Diğer yandan Verbist ve Snyderman'ın çeşitli Avrupa ülkelerini kapsayan çalışmalarında, bizim çalışmamıza benzer şekilde ilk sırayı *E. coli*'nin aldığı bunu *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin izlediği belirtilmektedir (2,7).

Hastanemizde yoğun olarak kullanılmakta olan antimikrobiyallere karşı duyarlılıkları incelediğimizde seftazidim, ofloksasin ve aztreonama ciddi oranda direnç gelişmiş olduğunu saptadık. Karbepenem grubu antibiyotiklerden imipenem ve meropenem ile IV. kuşak sefalosporin sefepime karşı ise %15-20 oranında direnç gözlemlendi. Bu bulgular hastanemizdeki bakterilerin yoğun antibiyotik kullanımı nedeniyle çoklu dirençli suşlar olduğunu ve direnç gelişiminde çapraz direncin de rolü olduğunu düşündürmektedir.

Ülkemizdeki farklı hastaneleri kapsayan çalışmalar ile ABD'den bildirilen yayınlarda da nozokomiyal enfeksiyon etkeni gram negatif bakterilere en etkili antibiyotiklerin çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde imipenem, meropenem ve sefepim olduğu, bunun yanında seftazidim, ofloksasin ve aztreonam gibi antibiyotiklere hızla artan direnç oranları bildirilmektedir (1,7,9-17).

Gram negatif bakterilerde, çeşitli antibiyotiklere direnç giderek yaygınlaşmakta, tedavi seçi-

mi ve etkinliğinde sorun yaratmaktadır.  $\beta$ -laktamazlar içinde sınıf 2be'de yer alan enzimler ile TEM-1 ve 2, SHV-1 gibi enzimler, geniş spektrumlu  $\beta$ -laktam antibiyotiklere etkilidir ve ESBL olarak adlandırılmaktadır. Bu enzimler *Klebsiella pneumoniae* ve *E. coli*'de bildirilmiştir (18). Bunların yanısıra tüm *Enterobacteriaceae* üyelerinde kromozomal sefalosporinazlar bulunmaktadır. Bu enzimlerin bir kısmı indüklenebilir niteliktedir. İndüklenebilir sefalosporinazların bulunduğu türler arasında *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* sayılabilir (12). Bu enzimlerin bulunduğu bakterilerin en büyük özelliği sadece III. kuşak sefalosporinlere değil monobaktamlara, kinolonlara ve diğer antibiyotiklere de direnç geliştirmesidir (18).

Karbepenemler ise bunlardan etkilenmeyen grubu oluşturmakta ve bu enzimi taşıyan bakterilere karşı önerilen antibiyotik grubunu oluşturmaktadır. Fakat son yıllarda bu grupta da direnç gelişmeye başlamıştır. Gram negatif bakterilerde dış membran proteinlerinden Opr D'nin eksikliğine bağlı direnç oluşması bu grup antibiyotikler için en önemli direnç mekanizmasıdır. Bunun yanısıra yapılan çalışmalarda kinolon kullanımını sonrası imipenem karşı çapraz direnç geliştiği gösterilmiştir (19).

Kinolonlar yine büyük umutlarla kullanıma giren ve ilk yıllarda özellikle gram negatif enterik basillere karşı %100 etkili bulunan antibiyotik grubu olmasına rağmen zaman içinde bu gruptaki antibiyotiklere farklı mekanizmalarla hızla direnç geliştiği bildirilmektedir (20).

Bu sonuçlar; ülkemizdeki bazı büyük hastanelerde olduğu gibi, hastanemizde de çoklu dirençli gram negatif bakterilerin nozokomiyal enfeksiyonlarda sorun olduğunu, özellikle empirik antibiyotik kullanımında çok dikkatli olmak ve belirlenen antibiyotik kullanım politikalarına titizlikle uyulması gerektiğini göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Gür D, Ünal S ve çalışma grubu. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora Dergisi* 1996;1:153-9.
2. Snyderman DR. Clinical implications of multi-drug resistance in the intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1991;78:54-63.
3. Akalın E. CDC Nozokomiyal enfeksiyon tanımları. In: Akalın E. (ed). *Hastane Enfeksiyonları*, birinci baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Yayınları, 1993: 251-67.
4. National Committee for Clinical Laboratory Methods. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard 1995, NCCLS Document M100-S6, M2-A5, Villanova PA.
5. Atakan P, Özçelik FT, Özcan D, Güler M, Erdaloğlu G, Mamıkoğlu L, Çolak D. Antibiotic susceptibility patterns among nosocomially acquired Gram-negative bacilli. The International Symposium and Workshop on hospital hygiene and hospital infection control, İzmir, 7-11 October 1996; Symposium book, 48.
6. Eyigün CP, Dayan S, Tabak F, Yılmaz S, Beşirbellioğlu B, Hacıbektaşoğlu A. Incidence of nosocomial infections and antimicrobial susceptibility in Gülhane Military Medical Academy Hospital. The International Symposium and Workshop on hospital hygiene and hospital infection control, İzmir, 7-11 October 1996; Symposium book, 3.
7. Kapuağası A, Ağalar C, Elaldı A, Kapuağası A, Türkyılmaz R, Diri C. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül* 1997;31:119-25.
8. Verbist L. Epidemiology and sensitivity of 8625 intensive care units and hematology/oncology bacterial isolates in Europe. *Scand J Infect Dis* 1993;91:14-24.
9. Bozdemir N, Haşçelik G. Hastanede yatan ve ayaktan izlenen hastalardan izole edilen Gram-negatif bakterilerde meropenem duyarlılığı. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya, 6-10 Ekim 1997; Kongre kitabı, 722.
10. Burven DR, Banerjee SN, Gaynes RP, NNIS. Cef-tazidime resistance among selected nosocomial gram-negative bacilli in the United States. *J Infect Dis* 1994;170:1622-5.
11. Erdem İ, Mülazımoğlu L, Bakkal Ö, Güldüren S, Dodanlı S, Vahapoğlu H. Taksim Hastanesi'nde 1993-1994 yıllarında izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç paternleri ve  $\beta$ -laktamaz türleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1995;25: 58-61.
12. Jacobson KI, Cohen SH, Inciardi JF, et al. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I  $\beta$ -lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis* 1995;21:1107-13.
13. Pitkin DH, Sheikh W, Nadler HL. Comparative in vitro activity of meropenem versus other extended-spectrum antimicrobials against randomly chosen and selected resistant clinical isolates tested in 26 North American Centers. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 2):238-48.

14. Özyurt M, Kısa Ö, Albay A, Başustaoğlu A, Gün H. Meropenem'in hastane enfeksiyonlarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına in vitro etkisinin araştırılması. 3. Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler, Kuşadası, 16-22 Mayıs 1997; Kongre kitabı, 344.
15. Sanders CC. Cefepime: The next generation? Clin Infect Dis 1993;17:369-79.
16. Yücesoy M, Yuluğ N. Meropenem'in bazı gram negatif ve pozitif bakteriler üzerine in-vitro etkisi. Mikrobiyol 1997;31:245-51.
17. Yücesoy M, Yuluğ N. Yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan soyutlanan gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılık paternlerinin belirlenmesi. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya, 6-10 Ekim 1997; Kongre kitabı, 682.
18. Bush K. Is it important to identify extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:361-4.
19. Michea-Hamzeshpour M, Kahr A, Pechere J-C. In vitro stepwise selection of resistance to quinolones,  $\beta$ -lactams and amikasin in nosocomial gram-negative bacilli. Infection 1994;22 (Suppl 2):105-10.
20. Acar JF, Goldstein FW. Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones. Clin Infect Dis 1997;24 (Suppl 1): 67-73.

**YAZIŞMA ADRESİ:**

Dr. Semra TUNÇBİLEK

Mesa Koru Sitesi, Orkide Blok, No: 34

Eskişehir yolu / ANKARA

## **İnfeksiyon Kontrol Hemşireliği Eğitim Kursu 9-15 Kasım 1998 - ANKARA**

Müracaat: Dr. Sibel AfiçIO/LU AKHAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, <ç Hastalıklar> Anabilim Dalı,

<enfeksiyon Hastalıklar> Ünitesi 06100 Hacettepe - ANKARA

Faks: 0312. 310 41 79