

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEN SOYUTLANAN GRAM NEGATİF BAKTERİLER ÜZERİNE BETA LAKTAM/BETA LAKTAMAZ İNHİBİTÖR KOMBİNASYONU ANTİBİYOTİKLERİN ETKİNLİĞİ

Nuran YULUĞ, Mine YÜCESOY

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Yoğun Bakım ünitelerindeki infeksiyonların sağaltımında, beta laktamaz inhibitörlü beta laktam antibiyotiklerin yerini belirlemek için bu ünitelerden soyutlanan 70 Gram negatif suşun amoksisilin/klavulanat, ampisilin/sulbaktam, sefoperazon/sulbaktam, ve tikarsilin/klavulanat'a duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı.

Çalışmamızda suşların %4.3'ünün amoksisilin/klavulanat'a, %2.9'unun ampisilin/sulbaktam'a, %25.7'sinin sefoperazon / sulbaktam'a ve %27.1'inin tikarsilin / klavulanat'a duyarlı olduğu saptandı.

Sonuç olarak; hastanemizin yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda infeksiyona neden olan bakteriler için beta laktam/beta laktamaz inhibitör kombinasyonlarının çok etkin olmadığı ancak gerekli durumlarda sefoperazon/sulbaktam ve tikarsilin/klavulanat'ın yeğlenebileceği belirtilebilir.

Anahtar sözcükler: Beta laktam/beta laktamaz inhibitör kombinasyonu antibiyotikler, beta laktamaz, Yoğun bakım suşları

SUMMARY

The effectivity of amoxicillin / clavulanate, ampicillin/sulbactam, cefoperazone/sulbactam and ticarcillin/clavulanate was investigated against 70 Gram negative bacteria isolated from intensive care units by disk diffusion method. Our purpose was to determine the place of these beta lactam agents with beta lactamase inhibitors in the treatment of intensive care unit infections.

4.3% of the strains were sensitive to amoxicillin/clavulanate, 2.9% were to ampicillin/sulbactam, 25.7% to cefoperazone/sulbactam and 27.1% to ticarcillin/clavulanate.

As a result; it can be concluded that beta lactam/beta lactamase inhibitor combinations were not very effective against the strains causing infections in intensive care units of our hospital; however cefoperazone/sulbactam and ticarcillin/clavulanate can be preferred in necessary cases.

Key words: Beta lactam/ beta lactamase inhibitor antibiotics, beta lactamase, intensive care unit strains

Beta laktam antibiyotiklere direnç genellikle antibiyotiklerin beta laktamazlar ile inaktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (1,2). Bu antibiyotikler beta laktamaz inhibitörleri ile kombine edildiklerinde, enzimlerin etkisinden korunmakta ve bunlara duyarlı olan mikroorganizmaları etkileyebilmektedirler. Bilindiği gibi beta laktamaz üretimi kromozomal veya plazmid kökenli olabilmektedir. Zayıf antibakteriyel etkisi olan beta laktamaz inhibitörleri, plazmid kökenli beta laktamazların çoğunu, kromozomal beta laktamazların ise bir kısmını inhibe edebilmektedir (3). Bu inhibitör ajanların

etkileyemedikleri en önemli enzim grubu kromozomal Grup I beta laktamazlardır (4). Günümüzde bu amaçla klinik kullanımda olan beta laktamaz inhibitörleri sulbaktam, klavulanat ve tazobaktamdır.

Antibiyotiklere direnç konusu gün geçtikçe önemi artan bir sorun olarak karşımıza çıkmakta, özellikle yoğun bakım ünitelerinde bu durum dramatik bir hal almaktadır. Hastane infeksiyonlarının yaklaşık %50-60'ının dirençli mikroorganizmalar tarafından oluşturulduğu belirtilmektedir (5). Yoğun bakımlarda ilk dirençli suşlar 1970'lerde ortaya çıkmış, hızla

artmış ve 1980'lerde üçüncü kuşak sefoporanlere dahi dirençli suşlar yaygınlaşmıştır (6). Bu ünitelerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik ve sık kullanımı dirençli suşların seçimine neden olmakta ve sonuçta yoğun bakım hastaları dirençli mikroorganizmalar ile sık olarak infekte veya kolonize olmaktadır (7).

Yoğun bakım hastalarından soyutlanan bakterilere beta laktamaz inhibitörlü beta laktam antibiyotiklerin etkisini araştırmak ve bu antibiyotiklerin sağaltımdaki yerini belirlemek amacı ile planlanan çalışmamızda soyutlanan 70 Gram negatif suşun amoksisilin/ klavulanat, ampisilin/sulbaktam, sefoperazon/sulbaktam, ve tikarsilin/klavulanat'a duyarlılığı incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bakteri suşları: Çalışmamıza yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların çeşitli örneklerinden (50 trakeal aspirat, 7 kan, 5 yara, 2 balgam, 2 idrar) ardısıra soyutlanan toplam 70 Gram negatif bakteri alındı. Suşların 42'si *Pseudomonas aeruginosa*, 20'si *Acinetobacter* spp, 5'i *Klebsiella pneumoniae*, 3'ü ise *Escherichia coli* idi.

Antimikrobiyal duyarlılık testleri:

Bakterilerin ampisilin/sulbaktam, sefoperazon/sulbaktam, amoksisilin/klavulanat ve tikarsilin/klavulanat'a duyarlılıkları, bu antibiyotiklerin diskleri (Oxoid) kullanılarak ve NCCLS kriterlerine uygun olarak disk diffüzyon yöntemi ile yapıldı (8).

Kontrol suşları olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *P.aeruginosa* ATCC 27853 kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda, yoğun bakım ünitelerinden ardısıra soyutlanan 70 suşun 62'sinin nonfermentatif Gram negatif basil olduğu dikkati çekmiştir. Bunların 42'si *P.aeruginosa*, 20'si ise *Acinetobacter* türleridir.

İncelediğimiz suşların 3'ünün (%4.3) amoksisilin/klavulanat'a, 2'sinin (%2.9) ampisilin/sulbaktam'a, 18'inin (%25.7) sefoperazon/sulbaktam'a ve 19'unun (%27.1) ise tikarsilin/klavulanat'a duyarlı olduğu saptanmıştır.

Etkinliği araştırılan antibiyotiklerin duyarlılık paternlerinin bakteri türlerine göre dağılımı Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I. *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşlarının araştırılan antibiyotiklere duyarlılıkları

| | AMC | | | SAM | | | SCF | | | TIM | | |
|--------------------------------|-----|--------|----------|-------|--------|----------|----------|----------|-----------|-----------|--------|-----------|
| | D | OD (%) | Dİ | D | OD (%) | Dİ | D | OD (%) | Dİ | D | OD (%) | Dİ |
| <i>P.aeruginosa</i> n=42 | - | - | 42 (100) | - | - | 42 (100) | 8 (19.1) | 8 (19.1) | 26 (61.9) | 13 (30.9) | - | 29 (69.1) |
| <i>Acinetobacter</i> spp. n=20 | - | - | 20 (100) | 1 (5) | 1 (5) | 18 (90) | 7 (35) | 2 (10) | 11 (55) | 4 (20) | 2 (10) | 14 (70) |
| <i>K.pneumoniae</i> n=5 | 1 | - | 4 | 1 | - | 4 | 3 | - | 2 | 2 | 1 | 2 |
| <i>E.coli</i> n=3 | 1 | - | 2 | - | - | 3 | - | 1 | 2 | - | 1 | 2 |

D=Duyarlı, OD=Orta duyarlı, Dİ=Dirençli

AMC:amoksisilin/klavulanat, SAM:ampisilin/sulbaktam, SCF:sefoperazon/sulbaktam, TIM:tikarsilin/klavulanat

TARTIŞMA

Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinden ardı sıra soyutlanan suşlar arasında *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinden oluşan nonfermentatif Gram negatif basillerin önemli bir yer tuttuğu görülmektedir. *P.aeruginosa*'nın yoğun bakım ve hastane infeksiyon etkenleri arasında ön sıralarda yer aldığı bildirilmiş (9-13) ve bu suşların çoğunlukla çoklu ilaç direnci gösterdiği de vurgulanmıştır (14). Öte yandan son yıllarda çoklu direnç gösteren nozokomiyal *Acinetobacter* türlerinin sıklığındaki artışa dikkat çekilmiştir (15).

Beta laktamaz enzimleri çoğunlukla *Stafilokoklar*, *Enterobacteriaceae* üyeleri, *P.aeruginosa* gibi bakteriler yanısıra, *Bacteroides fragilis* gibi bazı anaerob bakteriler tarafından da salgılanmaktadır (16). Bilindiği gibi bu enzimlerin üretimi bakterilerin direnç göstermelerinin önemli bir nedenidir. Bunun önlenmesi amacıyla beta laktamaz inhibitörleri ile çeşitli antibiyotikler kombine edilmektedir.

Araştırdığımız ajanlardan amoksisilin/klavulanat ile ampisilin/sulbaktam'ın suşlara çok düşük oranda etkili olduğu, bunun yanında sefoperazon/sulbaktam ile tikarsilin/klavulanat'ın ancak relatif olarak daha etkin olduğu izlenmiştir. İlk iki antibiyotiğe direncin daha yüksek olması primer ajanların etki spektrumlarının farklı olmasına bağlanabilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, *P.aeruginosa* suşları için ampisilin/sulbaktam kombinasyonu beklendiği üzere etkisiz bulunurken, sefoperazon/sulbaktam %58-65, tikarsilin/klavulanat ise %75-90 oranlarında etkili bulunmuştur. *Acinetobacter* suşları için ise duyarlılık oranları ampisilin/sulbaktam için

%86-88, tikarsilin/klavulanat için ise %91-94 olarak bildirilmiştir (1,17-20). Eskitürk ve Palabıyıkoglu (13,21) da hastanede yatan hastalardan soyutlanan *P.aeruginosa* kökenlerine sefoperazon'un etkinliğini %45-54.5 olarak bulmuştur. Çalışmamızda saptadığımız duyarlılık oranları (Tablo I), bildirilenlerden daha düşüktür bunun nedeni hastanemiz yoğun bakımlarından soyutlanan ve genellikle çoklu direncin söz konusu olduğu suşların beta laktamaz yapımı yanında farklı direnç mekanizmalarını da kullanmalarıdır.

Dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve yayılımı konusunda; hekimlerce önerilen antibiyotiklerin kısıtlanması, toplum içinde bakteriyel olmayan infeksiyonlarda bu ilaçların kullanımının önlenmesi, hayvan yemi üretiminde antibakteriyel ajanların kullanımının azaltılması gibi çeşitli görüşler ortaya atılmıştır (22,23). Antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların seçilerek yayılımının önlenmesi konusunda bir başka görüş de ampirik kullanılan ilaçların değiştirilmesi veya döngüler şeklinde uygulanmasıdır (6). Sanders 1996 yılında nozokomiyal Gram negatif infeksiyonların ampirik sağaltımı için her iki ayda bir, üç beta laktam (inhibitör ekli veya değil) ve/veya bir aminoglikozid'in döngüsel olarak kullanılmasını önermiştir (24).

Çalışmamızın sonuçları ışığında; hastanemizin yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda infeksiyona neden olan çoklu ilaç direncinin söz konusu olduğu bakteriler için beta laktam, beta laktam inhibitörü kombinasyonlarının çok etkin olmadığı ancak gerekli durumlarda sefoperazon/sulbaktam ve tikarsilin/klavulanat'ın yeğlenebileceği belirtilebilir.

KAYNAKLAR

1. Thornsberry C. Trends in bacterial susceptibility to ticarcillin/clavulanate. *Infectious Disease in Clinical Practice* 1995; 4:127-135.
2. Maddux MS. Effects of beta lactamase mediated antimicrobial resistance: the role of beta lactamase inhibitors. *Pharmacotherapy*. 1991;11: 40-50.
3. Chambers HF, Neu HC. Other beta lactam antibiotics. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, fourth edition. New York: Churchill Livingstone, 1995: 264-272.
4. Bush K. Characterisation of Beta lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:259-263.
5. Gorbach SL. Antimicrobial resistance in the 1990s. *Hospital Infection Control (publication based on Infectious Diseases in Clinical Practice)* 1996; 5:32-36) 1997:18-22.
6. Spencer RC, Bauernfeind A, Garcia-Rodriguez J, et al. Surveillance of the current resistance of nosocomial pathogens to antibacterials. *Clinical Microbiology and Infection* 1997; 3:21-35.
7. Gould IM. Risk factors for acquisition of multiply drug-resistant gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:30-38.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility sixth edition; Approved standard M2-A6, Vol:17, No:1 Villanova, PA,1997.
9. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991; 91:72-75.
10. Gür D, Ünal S ve Çalışma Grubu. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora* 1996; 3: 153-159.
11. Toutouza M, Skandami V, Karambasi V, Komninou Z. Culture results of bronchial secretion specimens in intensive care unit patients. *Journal of Clinical Microbiology and Infection* 1997; 3:113.
12. Ayaz C, Geyik MF, Hoşoğlu S, Kökoğlu ÖF, Uçmak H. Dicle Üniversitesi Hastanesinde nozokomiyal enfeksiyonlar: ön çalışma. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre(6-10 Ekim 1997, Antalya) Program ve Özet Kitabı, s.510.
13. Eski Türk A, Çıragil P, Topkaya A, Söyletir G. Marmara Üniversitesi Hastanesinde yatırılarak izlenen hastalardan izole edilen mikroorganizmaların 1996 yılı analizi. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre(6-10 Ekim 1997, Antalya) Program ve Özet Kitabı, s.529.
14. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992; 257:1064-1073.
15. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9:148-165.
16. Manzella JP. Parenteral beta-lactamase inhibitor combinations for clinical use. *Am Fam Physician* 1995; 51:1695-1698.
17. Louie A, Baltch A, Smith Rp. Gram negative bacterial surveillance in diabetic patients. *Infect Med* 1993;10:33-45
18. Pasargiklian I, Lusco G, Paizis G, Nascheroni E. Ticarcillin/clavulanic acid: determination of minimal inhibitory concentrations against bacterial strains isolated from patients in intensive care units. Comparison with other agents. *J Chemother* 1996; 8:113-121.

19. Ağaç E, Yüksel F, Çetmeli G, Dinç E, Özdemir A, Savaş L. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* suşlarının bazı antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre(6-10 Ekim 1997, Antalya) Program ve Özet Kitabı, s.710.
20. Akın A, Yüce A, Yuluğ N. Hastane enfeksiyon etkeni olan *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin plazmid profillerinin saptanması. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre(6-10 Ekim 1997, Antalya) Program ve Özet Kitabı, .521.
21. Palabıyıkoğlu İ, Bengisun JS. Hastanede yatan ve ayaktan başvuran hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıklarının araştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni 1997; 31: 363-367.
22. American Society for Microbiology Report of the ASM Task Force on antibiotic resistance. Antimicrob Agents Chemother 1995; 6:1-23.
23. Jones RN. The emergent needs for basic research, education and surveillance of antimicrobial resistance. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 25:1-9.
24. Sanders WE, Sanders CC. Cycling of antibiotics: an approach to circumvent resistance in specialized units of the hospital. Clin Microbiol Infect 1996; 1:223-225.