

Klebsiella, Pseudomonas, E.Coli ve Proteus'ların Antibiyotiklere Duyarlılığının Yedi Yıl Öncesi İle Karşılaştırılması

The Comparasion of current siseptibility patterns of Klebsiella, Pseudomonas, E. Cali, Proteus isolates with seven years ago

Ayşe YAŞAR, Nuray UZUN, Ayfer ŞENSOY, Sevinç ERDENİZ, Engin SEBER

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada gram (-) basillerin antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içindeki değişiminin ortaya konulması amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOD: 1989-90 yıllarında laboratuvara gelen çeşitli materyallerden üretilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak tarandı. Yıllar arasındaki fark ki-kare testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Klebsiellalarda, amoksisilin-klavulonat, seftazidim, seftriakson gibi antibiyotiklere duyarlılıkta, anlamlı azalma, gentamisin duyarlılığında artış; Pseudomonoslarda aminoglikozit duyarlılığında artış; E.coli' de amoksisilin+klavulonat ve seftriaksona karşı direnç artışı, Proteusta ceftazidim ve aminoglikozit duyarlılığında artış görülmüştür.

SONUÇ: Elde edilen bulgulardan, her sağlık merkezinin kendi antibiyotik direnç paternlerini belirli aralarla ortaya koyması ve ileriye dönük yeni antibiyotik politikalarını belirlemesi gereği ortaya çıkmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Antibiyotik duyarlılığı, Klebsiella, Pseudomonas, E.coli, Proteus.

SUMMARY

OBJECTIVE: In this study our goal was to determine the change of antibiotic susceptibility of the gram negative rods throughout the years.

STUDY DESIGN: During 1989-90 and 1996-97 bacteria isolated from difeerent materials sent to the laboratory and their susceptibility to antibiotics were examined retrospectively. The difference between the years was tested statistically by chi-square test.

RESULTS: Ther was an apparent decrease in susceptibility to antibiotics like Clavulonic acid+amoxicillin, ceftazidim, ceftriaxone and increase in susceptibility to gentamicin in Klebsiella spp. There was increase in susceptibility to aminoglycozides in Pseudomonos spp., decrease in susceptibility to Clavulonicacid+amoxicillin and ceftriaxone in E.coli, increase in susceptibility to ceftazidim and aminoglycozides in Proteus spp.

CONCLUSION: According to our results every health center should perform its antibiotic susceptibility tests for periods of time in order to modify the antibiotic usage.

KEY WORDS: Antibiotic susceptibility, Klebsiella, Pseudomonos, E.coli, Proteus.

GİRİŞ

Günümüzde, uygun antibiyotik kullanımının sağlıklı bir şekilde uygulanmaması nedeniyle, giderek artan direnç sorunu ile karşı karşıya kalmaktayız. Bu sorun, tedavi başarısızlıkları yanında, önemli ekonomik yükü de beraberinde getirecektir.

Bakteriel enfeksiyonların tedavisinde kullandığımız antibiyotikler ilk kez klinik kullanıma sunuldukları yıllarda mucize ilaçlar olarak görülmüş ve bu enfeksiyonların sonunun geldiğini düşündürmüşse de çok kısa süre içinde bakteriyel dirençle karşılaşmış

Yazışma Adresi:

Dr. Nuray Uzun,
Şişli Etfal Eğ. ve Arş. Hast. İnf. Hast. Kln. Mikrobi. Kl.
Tel: (0 212) 231 22 0 / 1253-2389
e-mail: nurayuzunkes@yahoo.com

ve bu direnç giderek yayılmıştır.

Klebsiella başta olmak üzere Gram negatif enterik basiller ve Pseudomonos'lar toplumdan kazanılmış ve hastane kaynaklı enfeksiyon etkenleri arasında önemli bir yer tutmaktadırlar. Bu bakteriler antibiyotiklere hızla direnç geliştirebilen, tedavi sorunları yaratabilen bakterilerdir(1,2,3). Bu bakterilerin özellikle hastane kaynaklı olanları, fırsatçı enfeksiyonlara yol açmakta, hastanın hastanede kalış süresini uzatmakta, tedavi maliyetini artırmakta ve mortaliteyi yükseltmektedirler(4).

Hastanelerimizde antibiyotik kullanım politikalarımızı belirlemek ve ampirik antibiyotik tedavisi prosedürlerimizi oluşturabilmek için sıklıkla karşılaştığımız patojenlerin direnç paternlerini önceden bilmemiz gerekmektedir. Bu nedenle, sık karşılaşılan enfeksiyon etkenleri olan Klebsiella, Proteus, E.coli ve Pseudomonas'ların antibiyotik duyarlılıklarını yedi yıl

öncesi ile karşılaştırıp, direnç paternlerinde anlamlı değişiklikler olup olmadığını belirlemek amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Hastanemiz, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Haziran 1989-1990 yılları arasındaki bir yıllık dönemde klinik materyallerden üretilen Klebsiella, Pseudomonas, E.coli ve Proteus suşları ile Haziran 1996-1997 yılları arasındaki bir yıllık dönemde üretilen aynı bakteriler çalışma kapsamına alındı. National Committee for Laboratory Standards (NCCLS) kılavuzuna uygun olarak agar disk diffüzyon yöntemi uygulanarak,

antibiyotik duyarlılıkları tespit edildi. Adı geçen bakterilerin, inhibitörsüz ve inhibitörlü beta laktam antibiyotikler, üçüncü kuşak sefalosporinler, aztroenam, aminoglikozidler ve kinolon grubundan antibiyotiklere duyarlılıkları yedi yıl öncesi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığı ki-kare testiyle tespit edilip, yorumlandı.

BULGULAR

Klebsiella, Pseudomonas, E.coli ve Proteusların yedi yıl arayla tespit edilen antibiyotik duyarlılıkları Tablo 1,2,3, ve 47de gösterilmiştir.

| Klebsiella spp. | Haziran 1989 - Haziran 1990 | | | | Haziran 1996 - Haziran 1997 | | | |
|--------------------------|-----------------------------|-------|---------|-------|-----------------------------|-------|---------|-------|
| | DİRENÇLİ | | DUYARLI | | DİRENÇLİ | | DUYARLI | |
| | Olgu | Yüzde | Olgu | Yüzde | Olgu | Yüzde | Olgu | Yüzde |
| Netilmicin | 47 | 40.87 | 68 | 59.13 | 22 | 40 | 33 | 60 |
| Gentamycin | 60 | 100 | - | 0 | 52 | 65.8 | 27 | 34.2 |
| Tobramycin | 36 | 39.13 | 56 | 60.87 | 29 | 49.15 | 30 | 50.85 |
| Amikacin | 30 | 43.48 | 39 | 56.52 | 50 | 49.01 | 52 | 50.99 |
| Ampicilin | 55 | 100 | - | 0 | 71 | 94.6 | 4 | 5.4 |
| Amoxicillin + Clavulonat | 27 | 61.37 | 17 | 38.63 | 59 | 79.72 | 15 | 20.28 |
| Amoxicillin + Sulbactam | 66 | 75 | 22 | 25 | 74 | 74.74 | 25 | 25.26 |
| Aztroenam | 55 | 54.46 | 46 | 45.54 | 13 | 50 | 13 | 50 |
| Ofloxacin | 8 | 7.92 | 93 | 92.08 | 21 | 25.92 | 60 | 74.08 |
| Ciprofloxacin | - | - | 3 | - | 19 | 16.1 | 99 | 83.9 |
| Ceftazidime | 20 | 29.41 | 48 | 70.59 | 30 | 66.6 | 15 | 33.4 |
| Ceftriaxone | 38 | 45.23 | 46 | 54.77 | 13 | 76.47 | 4 | 23.53 |
| Meropenem | - | - | - | - | 7 | 8.13 | 79 | 91.87 |
| İmipenem | - | - | - | - | 4 | 6.89 | 54 | 93.11 |
| Cefoxitine | - | - | - | - | 15 | 40.5 | 22 | 59.5 |
| Cefotaxime | - | - | - | - | 10 | 37.03 | 17 | 62.97 |

Tablo 2. Pseudomonosların 1990 Yılı ve Yedi Yıl Sonraki Antibiyotik Duyarlılıkları

| Pseudomonos spp. | Haziran 1989 - Haziran 1990 | | | | Haziran 1996 - Haziran 1997 | | | |
|--------------------------|-----------------------------|-------|---------|-------|-----------------------------|-------|---------|-------|
| | DİRENÇLİ | | DUYARLI | | DİRENÇLİ | | DUYARLI | |
| | Olgu | Yüzde | Olgu | Yüzde | Olgu | Yüzde | Olgu | Yüzde |
| Netilmicin | 53 | 74.65 | 18 | 25.35 | 7 | 21.21 | 26 | 78.79 |
| Gentamycin | 8 | - | - | - | 40 | 50 | 40 | 50 |
| Tobramycin | 35 | 68.63 | 16 | 31.37 | 29 | 40.27 | 43 | 59.73 |
| Amikacin | 22 | 43.14 | 29 | 56.86 | 22 | 23.15 | 73 | 76.85 |
| Ampicilin | 9 | - | - | - | 87 | 98.8 | 1 | 1.2 |
| Amoxicillin + Clavulonat | 30 | 88.24 | 4 | 11.76 | 113 | 95.7 | 5 | 4.3 |
| Amoxicillin + Sulbactam | 54 | 96.43 | 2 | 3.57 | 89 | 92.7 | 7 | 27.3 |
| Aztroenam | 42 | 70 | 18 | 30 | 33 | 57.9 | 24 | 42.1 |
| Ofloxacin | 37 | 61.67 | 23 | 38.33 | 18 | 43.9 | 23 | 56.1 |
| Ciprofloxacin | 1 | - | 4 | - | 20 | 27.02 | 54 | 72.98 |
| Ceftazidime | 18 | 33.40 | 36 | 66.6 | 19 | 22.09 | 67 | 77.91 |
| Ceftriaxone | 48 | 78.68 | 13 | 21.32 | 20 | 80 | 5 | 20 |
| Meropenem | - | - | - | - | 19 | 23.4 | 62 | 76.6 |
| İmipenem | - | - | - | - | 7 | 16.2 | 66 | 83.8 |
| Cefoxitine | - | - | - | - | 13 | 92.8 | 1 | 7.2 |
| Cefotaxime | - | - | - | - | 29 | 76.3 | 9 | 23.7 |

| Tablo 3. E. Coli'lerin 1990 Yılı ve Yedi Yıl Sonraki Antibiyotik Duyarlılıkları | | | | | | | | |
|---|-----------------------------|-------|---------|-------|-----------------------------|-------|---------|-------|
| E.Coli | Haziran 1989 - Haziran 1990 | | | | Haziran 1996 - Haziran 1997 | | | |
| | DİRENÇLİ | | DUYARLI | | DİRENÇLİ | | DUYARLI | |
| | Olgu | Yüzde | Olgu | Yüzde | Olgu | Yüzde | Olgu | Yüzde |
| Netilmicin | 71 | 39.66 | 108 | 60.34 | 33 | 18.23 | 148 | 81.77 |
| Gentamycin | 11 | 100 | - | 0 | 72 | 28.91 | 147 | 71.09 |
| Tobramycin | 46 | 35.11 | 85 | 64.89 | 45 | 31.25 | 99 | 68.75 |
| Amikacin | 44 | 38.26 | 71 | 61.74 | 56 | 23.14 | 186 | 76.86 |
| Ampicilin | 63 | 94.74 | 10 | 5.26 | 180 | 86.5 | 28 | 13.5 |
| Amoxicillin + Clavulonat | 28 | 40.58 | 41 | 59.42 | 111 | 56.63 | 85 | 43.37 |
| Amoxicillin + Sulbactam | 74 | 53.68 | 64 | 46.32 | 158 | 55.24 | 128 | 44.75 |
| Aztroenam | 76 | 55.88 | 60 | 44.12 | 39 | 34.51 | 74 | 65.49 |
| Ofloxacin | 19 | 11.95 | 140 | 88.05 | 30 | 13.45 | 193 | 86.55 |
| Ciprofloxacin | - | - | - | - | 34 | 10.3 | 296 | 89.7 |
| Ceftazidime | 26 | 27.66 | 68 | 72.34 | 35 | 35 | 65 | 65 |
| Ceftriaxone | 20 | 12.16 | 111 | 87.84 | 18 | 32.14 | 38 | 67.86 |
| Meropenem | - | - | - | - | 7 | 4.11 | 163 | 95.9 |
| İmipenem | - | - | - | - | 7 | 3.44 | 166 | 96.56 |
| Cefoxitine | - | - | - | - | 26 | 27.08 | 70 | 72.2 |
| Cefotaxime | - | - | - | - | 15 | 15 | 85 | 85 |

Tablo 4. Proteusların 1990 Yılı ve Yedi Yıl Sonraki Antibiyotik Duyarlılıkları

| Proteus spp. | Haziran 1989 - Haziran 1990 | | | | Haziran 1996 - Haziran 1997 | | | |
|--------------------------|-----------------------------|-------|---------|-------|-----------------------------|-------|---------|-------|
| | DİRENÇLİ | | DUYARLI | | DİRENÇLİ | | DUYARLI | |
| | Olgu | Yüzde | Olgu | Yüzde | Olgu | Yüzde | Olgu | Yüzde |
| Netilmicin | 37 | 56.93 | 28 | 43.07 | 3 | 7.69 | 36 | 92.31 |
| Gentamycin | 40 | 80 | 10 | 20 | 12 | 33.3 | 24 | 66.7 |
| Tobramycin | 25 | 50 | 25 | 50 | 17 | 32.6 | 35 | 64.4 |
| Amikacin | 24 | 48.98 | 25 | 51.02 | 9 | 19.1 | 38 | 80.9 |
| Ampicilin | 40 | 80 | 10 | 20 | 39 | 92.8 | 3 | 7.2 |
| Amoxicillin + Clavulonat | 45 | 67.17 | 22 | 32.83 | 34 | 62.9 | 20 | 37.1 |
| Amoxicillin + Sulbactam | 36 | 80 | 9 | 20 | 34 | 79.06 | 9 | 20.94 |
| Aztroenam | 40 | 74.07 | 14 | 25.93 | 10 | 76.9 | 3 | 23.1 |
| Ofloxacin | 9 | 15.79 | 48 | 84.21 | 8 | 14.5 | 47 | 85.5 |
| Ciprofloxacin | - | - | 1 | - | 9 | 16.36 | 46 | 83.64 |
| Ceftazidime | 22 | 51.16 | 21 | 48.84 | 11 | 28.2 | 28 | 71.8 |
| Ceftriaxone | 25 | 52.08 | 23 | 47.92 | 5 | 62.5 | 3 | 37.5 |
| Meropenem | - | - | - | - | 8 | 16.3 | 41 | 83.7 |
| İmipenem | - | - | - | - | 6 | 33.3 | 12 | 66.7 |
| Cefoxitine | - | - | - | - | 10 | 58.8 | 7 | 41.2 |
| Cefotaxime | - | - | - | - | 6 | 40 | 9 | 60 |

Çalışmamızda Klebsiellalar'da Tablo 1 ve Tablo 2'de görüldüğü gibi, amoksisilin-klavulonat ($p=0.3000$), seftazidim ($p=0.00010$), seftriakson ($p=0.01883$) a karşı yedi yıl sonra istatistiksel olarak anlamlı direnç artışı görülmektedir. Aminoglikozid grubu antibiyotiklerde ise gentamisin dışında duyarlılık açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gentamisine direncin ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür. ($p=0.00000$).

Pseudomonas'larda ise tüm aminoglikozidlere karşı anlamlı bir duyarlılık artışı gözlenmiştir. Netilmisin ($p=0.00000$), gentamisin ($p=0.0587$), tobramisin ($p=0.00193$), amikasin ($p=0.01213$). diğer antibiyotiklerde yedi yıl aradan sonraki duyarlılık değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

E.coli'de ise tobramisin duyarlılığında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemesine karşı ($p>0.05$), diğer tüm aminoglikozidlerde ve aztroenamda duyarlılıkta artış olmuştur. Netilmisin ($p=0.00001$), gentamisin ($p=0.00001$), amikasin ($p=0.00295$), aztroenam ($p=0.00076$), amoksisilin- klavulonat ($p=0.02166$) ve seftriaksona ($p=0.000862$) karşı ise istatistiksel olarak anlamlı bir direnç artışı gözlenmiştir.

Proteus için E.coli'ye benzer sonuçlar elde edilmiştir. Netilmisin ($p=0.00000$), gentamisin ($p=0.00001$), amikasin ($p=0.00210$) de anlamlı bir duyarlılık artışı görülmüştür. Diğer antibiyotikler için bir fark tespit edilmezken, seftazidime duyarlılıkta anlamlı bir artış olmuştur ($p=0.03425$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde, gittikçe artan direnç sorunları nedeniyle, her yıl yeni antibiyotikler kullanıma sunulmasına rağmen, yeni yenilgilere uğramaktayız. Bu nedenle çabalarımız mevcut ilaçları ve yeni ilaçları daha etkili bir şekilde nasıl kullanacağımız yönünde olmalıdır.

Çalışmamızda, Klebsiellalar'da gentamisine karşı duyarlılık artışı görülmüştür. Bu sonuç, son yıllarda yeni çıkan antibiyotiklerin ve özellikle yeni geliştirilen sefalosporinlerin sıklıkla kullanılmasından dolayı gentamisin kullanımının azalması ile açıklanabilir. Bu çalışmanın bize göre en çarpıcı verisi amoksisilin-klavulonat, seftazidim, seftriakson gibi betalaktam antibiyotiklere karşı özellikle Klebsiella türlerinde görülen anlamlı direnç artışıdır. Klebsiella'lar betalaktam antibiyotiklere karşı direnç geliştirme kapasitesine sahip bakterilerdir (1). Betalaktam antibiyotiklerin yoğun kullanıldığı hastanelerde bu direnç hızla yayılmaktadır. Çalışmamızdan elde

ettiğimiz bu veri hastanemizde özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler başta olmak üzere betalaktam antibiyotiklerin yaygın kullanıldığını düşündürmektedir. E.coli ve Proteuslar'da seftriaksonun seftazidime göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde dirençli bulunması. Seftazidimin daha çok Pseudomonas infeksiyonları için korunduğu, seftriaksonun ise endikasyonu dışında da çok sık reçete edildiği kanısını desteklemektedir. Çalışma kapsamına giren dört bakterinin de aminoglikozidlere yıllar itibarıyla duyarlılığının artması, bu çalışmanın en belirgin ve sevindirici sonucu olmuştur. Bu, son yıllarda aminoglikozit kullanımının sınırlandırılmış olması ile bağdaşan bir sonuçtur (5). 1991 yılında Mineapolis'te bir tıp merkezinde 10 yıllık dönemde 25.000 gram negatif basil klinik izolatlarının aminoglikozit direnci takip edildi. Bu süre içinde aynı zamanda aminoglikozit kullanımı kontrol altında tutuldu. Aminoglikozid endikasyonu olan vakalarda ise amikasin kullanıldı. On yıl sonra aminoglikozit direncinde azalma görüldü. Benzer sonuçlar Louisiana'daki bir üniversite hastanesinden rapor edildi (6,7,8). Bu iki çalışmanın sonuçları, bizim verilerimizle uygunluk göstermektedir.

Ofloksasinde direnç artımı sadece Klebsiellalar için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer kinolonlar, meropenem ve imipenem çalışmanın yapıldığı tarihlerde yeni kullanıma girdiği için istatistiksel yorumu yapılmamıştır.

Bu çalışma göstermiştir ki, gram negatif bakterilerde, sefalosporinler başta olmak üzere betalaktam antibiyotiklere karşı giderek artan direnç sonunu ile karşı karşıyayız. Her sağlık merkezi kendi bünyesinde belli aralarla antibiyotik direnç paternlerini tespit etmeli ve buna göre ileriye dönük yeni antibiyotik kullanım politikalarını belirlemelidir.

KAYNAKLAR

1. Opel S.M. Mechanism of Bacterial Antibiotic Resistance: In principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, USA, 2000, 236-248.
2. Spencer R.C.:An 8 years Mcrob Base survey of the epidemiology, frequency and antibiotic susceptibility of Pseudomonas aeruginosa hospital isolates in United Kingdom. J. Antimicrob Chemother 37(2):295-301,1996.
3. Karshmer, A.W. Cephalosporins: In principles and Practices of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, USA, 2000,274-288.
4. Nettleman M.D. Cost-Effectiveness and Cost-Benefit Analysis in Infection Control: In prevention and Control of Nosocomial Infections. Willams&Wilkins, USA, 1993, 19-29.
5. Gilbert D.N.;Aminoglycosides: In Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell G.L., Douglas R.G., Jr, Bennett J.E. (eds). Churchill Livingstone, USA, 1995, 279-306.
6. King J.W., Larson M.C., Todd J.R. et al.; Alterations in the microbial flora and in the incidence of bacteremia at a university hospital after adaptation of amikacin as the sole formulary aminoglycoside. Clin. Infect. Dis 1992.;14:908-15.
7. Geding D.N., Larson T.A., Hughes R.A. et al.; Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: Ten years of experience in one hospital. Antimicrob. Agents. Chemother. 1991;35:1284-90.
8. Friedland I.R., Funk E., Khoosal M.et al.; Increased resistance to amikacin in a neonatal unit following intensive amikacin usage. Antimicrob. (2) Agents. Chemother. 1992;36:1596-600.s