
Hastane İnfeksiyonu Etkeni Olarak İzole Edilen Gram-Negatif Mikroorganizmaların Çeşitli Antibiyotiklere Karşı İn Vitro Duyarlılığının Araştırılması

Murat DİZBAY*, Dilek ARMAN*

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen 251 adet gram-negatif bakterinin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıkları agar dilüsyon ve E-test yöntemi ile saptandı. En sık izole edilen gram-negatif bakteriler arasında *Escherichia coli* ilk sırada yer almıştır (%31.8). Bunu sırasıyla *Pseudomonas aeruginosa* (%29.5), *Acinetobacter baumannii* (%18.3) ve *Klebsiella* spp. (%13.2) izlemektedir. Enterik gram-negatif bakterilerde (*E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp.) meropenem, siprofloksasin ve sefoperazon-sulbaktam en etkili antibiyotikler olarak belirlenirken, nonfermenter gram-negatif bakterilerden *P. aeruginosa* için en etkili üç antibiyotik siprofloksasin, sefoperazon-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam; *A. baumannii* için ise meropenem, sefoperazon-sulbaktam ve siprofloksasin olarak belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hastane infeksiyonu, Gram-negatif bakteriler, Antimikrobiyal ilaç direnci

SUMMARY

The Investigation of Antimicrobial Susceptibilities to the Various Antibiotics of Gram-Negative Microorganisms Isolated From Hospital Infections

Antimicrobial susceptibilities to the various antibiotics of 251 gram-negative bacteria isolated from hospital infections were detected by agar dilution and E-test methods. *Escherichia coli* was the most common isolate among the gram-negative bacteria (31.8%). The others, isolated were respectively as *Pseudomonas aeruginosa* (29.5%), *Acinetobacter baumannii* (18.3%) ve *Klebsiella* spp. (13.2%). Meropenem, ciprofloxacin and cefoperazone-sulbactam were detected the most efficient three antibiotics against enteric gram-negative bacteria. In the nonfermentative group, the most efficient antibiotics were ciprofloxacin, cefoperazone-sulbactam and piperacillin-tazobactam for *P. aeruginosa*; and meropenem, cefoperazone-sulbactam and ciprofloxacin for *A. baumannii*.

Key Words: Hospital infection, Gram-negative bacteria, Antimicrobial drug resistance.

Hastane infeksiyonları günümüzde önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. Genel olarak daha dirençli mikroorganizmalar etken olduğu için tedavileri daha güç, daha yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden, hastanede daha uzun süre yatmayı gerektiren ve maliyeti daha yüksek olan infeksiyonlardır^[1,2].

Gram-negatif mikroorganizmalar son yıllarda hastane infeksiyonları etkenleri arasında gram-pozitif mikroorganizmalardan sonra ikinci sıraya gerilemiş olmakla birlikte, her iki grupta da esas önemli problem çoğul dirençli mikroorganizmalarla ortaya çıkan hastane infeksiyonlarındaki artıştır^[3-5]. *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* gibi enterik basillerin yanı sıra *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Pseudomonas cepacia* gibi gram-negatif mikroorganizmalar da önemli hastane infeksiyonu etkenleridir. Gram-negatif bakteriler arasındaki çoğul ilaç direnci nedeniyle tedavide kullanılan antibiyotikler giderek kullanılamaz hale gelmekte, neredeyse tedavisi imkansız infeksiyonlar ortaya çıkmaktadır^[6].

Hastane infeksiyonlarının gelişmesini tamamen önlemek mümkün değildir. Ancak gelişme sıklıklarını buna bağlı olarak da yüksek mortalite ve morbiditeyi, maliyeti ve hastanede yatış süresini azaltmak mümkündür^[7]. Bu nedenle etkili hastane infeksiyon kontrol programlarının geliştirilmesi ve kesintisiz biçimde hizmet vermesi gerektiği bildirilmektedir^[8]. İnfeksiyon kontrol ve antibiyotik kontrol politikalarının ve yöntemlerinin geliştirilmesi, düzenli sürveys programlarının uygulanması, salgınların incelenmesi, eğitim çalışmalarının yapılması ve antimikrobiyal direnç durumunun takip edilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır^[1,8].

Çalışmamızda, hastanemizde nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilen gram-negatif bakterilerin dağılımı ve çeşitli antibiyotiklere olan duyarlılıkları, ampirik tedavinin yönlendirilmesi ve daha sonra yapılacak benzer çalışmalara bir temel oluşturması amacıyla agar dilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir.

MATERYAL ve METOD

Çalışma, Ocak 1998-Temmuz 1998 tarihleri arasında laboratuvara dayalı sürveys yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları ile Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarlarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve hasta ziyareti sonrasında hastane infeksiyonu etkeni olduğu tanımlanan 251 adet gram-negatif bakteri yer almıştır.

Hastaların klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından, ateş ve ilaç çizelgelerinden ve hastayı izleyen doktordan öğrenildi; hastane infeksiyonu tanısı "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tanımlarına göre kondu^[9,10]. Dahiliye-Hematoloji ve Onkoloji bölümleri çalışma dışı bırakıldı.

Rutin laboratuvarında kan, idrar, yara, apse, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve plevral sıvı örneklerinden klasik yöntemlerle izole edilen; endotrakeal aspirat örneklerinin kantitatif kültüründe ise 10^5 koloni/mL yoğunlukta üremesi olan gram-negatif bakteriler BBL Crystal Enteric/Nonfermentative ID Kit (Becton Dickinson, USA) kullanılarak tanımlandı.

Çalışmamızda kullanılan bakterilerin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) düzeylerinin tayini "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)" standartlarına uygun olarak agar dilüsyon yöntemi ile belirlendi^[11]. Sefoperazon-sulbaktam duyarlılığı ise E-test yöntemi ile değerlendirildi. Kontrol suşu olarak enterik gram-negatif bakterilerin duyarlılığının araştırıldığı her çalışma serisinde *E. coli* ATCC 25922; nonfermentatif gram-negatif bakterilerin duyarlılığının araştırıldığı her çalışma serisinde ise *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kullanıldı. Elde edilen sonuçlar MİK₅₀, MİK₉₀ ve duyarlı suş yüzdesi olarak gösterildi.

BULGULAR

Çalışmada, nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilen 251 bakterinin tanımlanması sonucunda 80 *E. coli*, 74 *P. aeruginosa*, 46 *Acinetobacter baumannii*, 33 *Klebsiella* (16 *K. pneumoniae*, 17 *K. oxytoca*), 10 *Enterobacter* (dokuz *E. cloacae*, bir *E. agglomerans*), üç *Proteus vulgaris*, iki *Chromobacterium violaceum*, bir *Stenotrophomonas maltophilia*, bir *Burkholderia cepacia* ve bir *Pseudomonas putida*'nın etkenleri oluşturduğu belirlendi.

Nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilen gram-negatif bakteriler değişik kliniklerde yatan hastalardan elde edilen örneklerden izole edilmiştir. Dahiliye-Hematoloji ve Dahiliye-Onkoloji klinikleri çalışma kapsamına alınmadığı göz önüne alınarak değerlendirildiğinde yoğun bakım üniteleri (anestezi YBÜ, nöroşirürji YBÜ, genel cerrahi YBÜ, göğüs hastalıkları YBÜ, kardiyovasküler cerrahi YBÜ, acil YBÜ ve koroner YBÜ), pediatri ve genel cerrahi servisleri izolatların en sık elde edildiği klinikler olarak belirlenmiştir. İzole edilen gram-negatif bakterilerin kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur.

Hastanemizde gram-negatif bakterilerin izole edildiği en sık nozokomiyal infeksiyonlar üriner sis-

Tablo 1. İzole edilen bakterilerin kliniklere göre dağılımı

Mikroorganizma	YBÜ ¹	PED	DAH ²	GC	NRL	FTR	ORT	ÇC	DCB ³	DDB ⁴	Toplam
• <i>E. coli</i>	11	23	7	10	4	7	3	4	6	5	80
• <i>K. pneumoniae</i>	4	4	1	-	1	1	1	2	2	-	16
• <i>K. oxytoca</i>	1	8	2	-	-	1	1	2	2	-	17
• <i>Enterobacter</i> spp.	4	2	-	2	-	1	1	-	-	-	10
• <i>Proteus</i> spp.	-	-	-	-	1	-	-	1	1	-	3
• <i>P. aeruginosa</i>	46	7	2	6	3	2	-	-	7	1	74
• <i>A. baumannii</i>	31	1	1	2	6	-	4	1	-	-	46
• <i>C. violaceum</i>	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	2
• <i>P. putida</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
• <i>S. maltophilia</i>	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
• <i>B. cepacia</i>	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
• Toplam	99	46	13	21	15	12	11	10	18	6	251

¹ Anestezi-reanimasyon, beyin cerrahi, genel cerrahi, göğüs hastalıkları, acil servis, koroner ve kardiyovasküler cerrahi YBÜ'leri.

² Hematoloji ve onkoloji bölümleri çalışma dışında bırakılmışlardır.

³ Plastik cerrahi, üroloji, kadın-doğum, kulak-burun-boğaz.

⁴ Kardiyoloji, infeksiyon hastalıkları, dermatoloji.

tem infeksiyonları (%45)'dir. Bunu pnömoniler (%29.5), cerrahi alan infeksiyonları (%17.5), bakteremiler (%4.4) ve diğerleri (%3.6) izlemektedir.

Nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilen gram-negatif bakteriler arasında *E. coli* ilk sırada (%31.8) yer almıştır. Bunu sırasıyla *P. aeruginosa* (%29.5), *A. baumannii* (%18.3) ve *Klebsiella* spp. (%13.2) izlemektedir. Üriner sistem infeksiyonlarından en sık izole edilen patojen *E. coli* olup, *Klebsiella* spp. ve *P. aeruginosa* ikinci ve üçüncü sırada izole edilmişlerdir. Pnömoni olgularında ise *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşları en sık izole edilen patojenlerdir. İzolatların elde edildikleri klinik örnekler ve nozokomiyal infeksiyon bölgesine göre dağılımları sırasıyla Tablo 2 ve Tablo 3'te sunulmuştur.

Nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilen enterik gram-negatif bakterilerde meropenem, siprofloksasin ve sefoperazon-sulbaktam en etkili üç antibiyotiktir (Tablo 4). Nonfermenter gram-negatif bakterilerden *P. aeruginosa* için en etkili üç antibiyotik siprofloksasin, sefoperazon-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam iken, *A. baumannii* için en etkili üç antibiyotik meropenem, sefoperazon-sulbaktam ve siprofloksasin olarak saptanmıştır (Tablo 5). Nozokomiyal infeksiyon etkeni enterik ve nonfermenter gram-negatif bakterilerin çalışılan antibiyotikler için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri Tablo 4 ve Tablo 5'te

gösterilmiştir. Özellikle *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında çalışılan antibiyotikler için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür.

TARTIŞMA

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu birçok antibiyotiğe dirençli gram-negatif bakteri suşlarının ortaya çıkması, özellikle kritik hastalarda ciddi problemlere yol açmakta, mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır^[5,12-14]. Bu etkenlerin tedavide kullanılan antibiyotiklere olan duyarlılıklarının belirlenmesi ve takip edilmesi klinikte önem kazanmaktadır^[1,4,5].

Çalışmamızda nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen gram-negatif bakteriler arasında *E. coli* ilk sırada yer almıştır (%31.8). Daha sonra sırasıyla *P. aeruginosa* (%29.5), *A. baumannii* (%18.3) ve diğerleri gelmektedir. Çalışmamızda izole edilen bakterilerin genel olarak %40'ı, *A. baumannii* suşlarının ise %67'si YBÜ izolatıdır.

E. coli hastane ortamında güç yaşayan bir bakteri olduğundan bu bakteriye bağlı hastane infeksiyonlarının çoğu endojendir ve bağırsak florasından köken almaktadır. Bununla birlikte son yıllarda çoğul dirençli suşlarla gelişen hastane infeksiyonları bildirilmektedir. Bu direnç genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ile oluşmaktadır. Ülkemizde 1996 yılında sekiz merkezin YBÜ'sünden izole edilen gram-

Tablo 2. Mikroorganizmaların izole edildikleri klinik örnekler göre dağılımı

Bakteri	İzole edildiği klinik örnek										
	Trakeal aspirat*	Balgam	Plevral sıvı	Yara	İdrar	Kan	Kemik iliği	BOS	Şant	Apse	Toplam
• <i>E. coli</i>	5	-	-	15	56	1	-	1	1	1	80
• <i>P. aeruginosa</i>	35	2	-	11	18	4	-	1	2	1	74
• <i>A. baumannii</i>	24	3	-	9	4	4	-	2	-	-	46
• <i>K. pneumoniae</i>	-	-	1	1	14	-	-	-	-	-	16
• <i>K. oxytoca</i>	-	-	-	1	14	1	1	-	-	-	17
• <i>Enterobacter</i> spp.	-	1	1	5	3	-	-	-	-	-	10
• <i>P. vulgaris</i>	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	3
• <i>C. violaceum</i>	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2
• <i>P. putida</i>	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
• <i>S. maltophilia</i>	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
• <i>B. cepacia</i>	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
• Toplam	65	7	2	44	113	10	1	4	3	2	251

* Endotrakeal aspirat kültürlerinde 10^{-5} sulandırımındaki üremeler anlamlı kabul edilmiştir.
BOS: Beyin omurilik sıvısı.

Tablo 3. İzolatların elde edildikleri enfeksiyon bölgesine göre dağılımları

Bakteri	İnfeksiyon bölgesi					Toplam
	Üriner enfeksiyon	Pnömoni	Cerrahi alan	Bakteremi	Diğer*	
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
• <i>E. coli</i>	56 (22.3)	5 (2.0)	15 (5.9)	1 (0.4)	3 (1.2)	80 (31.8)
• <i>P. aeruginosa</i>	18 (7.3)	37 (14.7)	11 (4.4)	4 (1.6)	4 (1.6)	74 (29.5)
• <i>A. baumannii</i>	4 (1.6)	27 (10.8)	9 (3.6)	4 (1.6)	2 (0.8)	46 (18.3)
• <i>K. pneumoniae</i>	14 (5.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	-	-	16 (6.4)
• <i>K. oxytoca</i>	14 (5.6)	-	1 (0.4)	2 (0.8)	-	17 (6.8)
• <i>Enterobacter</i> spp.	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (2.0)	-	-	10 (4.0)
• <i>P. vulgaris</i>	3 (1.2)	-	-	-	-	3 (1.2)
• <i>C. violaceum</i>	-	1 (0.4)	1 (0.4)	-	-	2 (0.8)
• <i>P. putida</i>	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
• <i>S. maltophilia</i>	1 (0.4)	-	-	-	-	1 (0.4)
• <i>B. cepacia</i>	-	-	1 (0.4)	-	-	1 (0.4)
• Toplam	113 (45.0)	74 (29.5)	44 (17.5)	11 (4.4)	9 (3.6)	251 (100)

* Santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kulak, cilt enfeksiyonları.

negatif bakterilerle yapılan sürveyans çalışmasında seftazidime dirençli *E. coli*'lerin %12.1'inde GSBL bulunduğu saptanmıştır^[15]. Hastanemizde yapılan başka bir çalışmada, nozokomiyal enfeksiyon etkeni *E. coli*'lerde GSBL bulunma sıklığı %12.2 olarak saptanmıştır^[16]. Bu çalışmadaki suşların duyarlılık

sonuçları diğer çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir^[5,15,17,18].

Çalışmamızda *Klebsiella* türleri beklenenden daha az sıklıkta gözlenmiştir (%13.2). GSBL üretimi *Klebsiella* türleri arasında giderek artış göstermektedir^[19]. Hastanemizde daha önce yapılan nozokomi-

Tablo 4. Nozokomiyal infeksiyon etkeni enterik gram-negatif bakterilerin çalışılan antibiyotiklere duyarlılık durumları

Mikroorganizma	MİK (µg/mL)			Duyarlılık	
	MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Sayı	%
<i>Escherichia coli</i> (n= 80)					
Amikasin	≤ 1 - ≥ 128	≤ 1	64	69	86.2
Seftazidim	≤ 1 - ≥ 128	≤ 1	≥ 128	61	76.2
Siprofloksasin	≤ 0.25 - ≥ 16	≤ 0.25	≥ 16	63	78.8
Sefepim	≤ 1 - ≥ 128	≤ 1	8	75	93.8
Meropenem	≤ 0.25 - ≥ 32	≤ 0.25	1	79	98.7
Gentamisin	≤ 0.50 - ≥ 32	≤ 0.5	≥ 32	56	70
Piperasilin-tazobaktam	≤ 2/4 - ≥ 256/4	8/4	≥ 256/4	51	63.8
Sefotaksim	≤ 2 - ≥ 128	≤ 2	≥ 128	59	73.8
Sefoperazon-sulbaktam	≤ 0.50 - ≥ 128	1	16	75	93.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n= 16)					
Amikasin	≤ 1 - 64	4	64	11	68.8
Seftazidim	≤ 1 - ≥ 128	≤ 1	≥ 128	8	50
Siprofloksasin	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25	16	100
Sefepim	≤ 1 - ≥ 128	4	≥ 128	9	56.3
Meropenem	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25	16	100
Gentamisin	≤ 0.50 - ≥ 32	≤ 0.5	≥ 32	11	68.8
Piperasilin-tazobaktam	≤ 2/4 - ≥ 256/4	≤ 2/4	≥ 256/4	8	50
Sefotaksim	≤ 2 - ≥ 128	≤ 2	≥ 128	8	50
Sefoperazon-sulbaktam	≤ 0.50 - ≥ 128	2	32	14	87.6
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n= 17)					
Amikasin	≤ 1 - 64	4	32	12	70.6
Seftazidim	≤ 1 - ≥ 128	≥ 128	≥ 128	7	41.1
Siprofloksasin	≤ 0.25 - ≥ 16	≤ 0.25	2	15	88.2
Sefepim	≤ 1 - ≥ 128	4	≥ 128	11	64.7
Meropenem	≤ 0.25 - 0.5	≤ 0.25	≤ 0.25	17	100
Gentamisin	≤ 0.50 - ≥ 32	4	≥ 32	8	47
Piperasilin-tazobaktam	≤ 2/4 - ≥ 256/4	64/4	≥ 256/4	7	41.1
Sefotaksim	≤ 2 - ≥ 128	≥ 128	≥ 128	4	23.5
Sefoperazon-sulbaktam	≤ 0.50 - ≥ 128	4	64	13	76.4
<i>Enterobacter</i> spp. (n= 10)					
Amikasin	≤ 1 - ≥ 128	4	32	7	70
Seftazidim	≤ 1 - ≥ 128	≥ 128	≥ 128	4	40
Siprofloksasin	≤ 0.25 - ≥ 16	≤ 0.25	2	8	80
Sefepim	≤ 1 - ≥ 128	8	32	8	80
Meropenem	≤ 0.25 - ≥ 32	≤ 0.25	4	9	90
Gentamisin	≤ 0.50 - ≥ 32	1	≥ 32	6	60
Piperasilin-tazobaktam	≤ 2/4 - ≥ 256/4	≤ 2/4	≥ 256/4	6	60
Sefotaksim	≤ 2 - ≥ 128	32	≥ 128	4	40
Sefoperazon-sulbaktam	≤ 0.50 - 16	4	16	10	100

Tablo 5. Nozokomiyal infeksiyon etkeni nonfermentatif gram-negatif bakterilerin çalışılan antibiyotiklere duyarlılık durumları

Mikroorganizma	MİK (µg/mL)			Duyarlılık	
	MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Sayı	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n= 74)					
Amikasin	≤ 1 - ≥ 128	16	≥ 128	42	56.8
Seftazidim	≤ 1 - ≥ 128	≥ 128	≥ 128	31	41.9
Siprofloksasin	≤ 0.25 - ≥ 16	≤ 0.25	≥ 16	45	60.8
Sefepim	≤ 1 - ≥ 128	32	≥ 128	22	29.8
Meropenem	≤ 0.25 - ≥ 32	16	≥ 32	30	40.5
Gentamisin	≤ 0.50 - ≥ 32	32	≥ 32	21	28.4
Piperasilin-tazobaktam	≤ 2/4 - ≥ 256/4	32/4	≥ 256/4	43	58.1
Sefotaksim	≤ 2 - ≥ 128	64	≥ 128	10	13.5
Sefoperazon-sulbaktam	≤ 0.50 - ≥ 128	16	≥ 128	44	59.5
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n= 46)					
Amikasin	≤ 1 - ≥ 128	64	≥ 128	16	34.8
Seftazidim	≤ 1 - ≥ 128	64	≥ 128	14	30.5
Siprofloksasin	≤ 0.25 - ≥ 16	4	≥ 16	20	43.5
Sefepim	≤ 1 - ≥ 128	16	≥ 128	16	34.8
Meropenem	≤ 0.25 - ≥ 32	2	≥ 32	28	60.9
Gentamisin	≤ 0.50 - ≥ 32	16	≥ 32	19	41.3
Piperasilin-tazobaktam	≤ 2/4 - ≥ 256/4	256/4	≥ 256/4	11	23.9
Sefotaksim	≤ 2 - ≥ 128	128	≥ 128	10	21.7
Sefoperazon-sulbaktam	≤ 0.50 - ≥ 128	16	64	23	50

yal infeksiyon etkeni *Klebsiella* izolatlarında GSBL oluşturma sıklığı %33 olarak saptanmıştır^[16]. Çalışmamızda hastanemizde izole edilen *K. pneumoniae* suşları arasında meropenem ve siprofloksasine direnç gözlenmemiştir. Seftazidim direnci ise %50 olarak bulunmuştur. *K. oxytoca* suşları arasında ise yine meropeneme direnç gözlenmemiş, 2 (%11.8) suş siprofloksasine dirençli bulunmuştur. Seftazidim direnci ise bu grupta %58.9 olarak saptanmıştır. GSBL üretiminin *Klebsiella* türleri arasında yaygın olması nedeniyle beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonların etkili olması beklenebilir. Bu çalışmada *Klebsiella* türleri arasında sefoperazon-sulbaktam direnci %18.2 olarak saptanırken, piperasilin-tazobaktam direnci %54.6 olarak bulunmuştur. Aradaki duyarlılık farkı, beta-laktamaz inhibitörlerinin etkinliklerinin farklılığından ziyade piperasilin ile sefoperazonun etkinliklerinin farklı olabileceğini göstermektedir. Ancak çalışmamızda bu iki ajanın etkinliği ayrıca değerlendirilmediğinden bu konuyu açıklığa

kavuşturabilmek için ayrıca kurgulanmış çalışmalara gereksinim vardır.

Mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen *P. aeruginosa* başta YBÜ'de olmak üzere tedavisi oldukça güç, mortal seyreden infeksiyonlara neden olmaktadır^[20]. Karbapenemler, sefoperazon-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam, amikasin ve siprofloksasin tedavide en etkili antibiyotiklerdir. YBÜ'deki izolatlarda duyarlılık oranları daha düşüktür^[17,18,20,21]. Çalışmamızda %62'si YBÜ izolatı olan *P. aeruginosa* suşlarının çalışılan antibiyotiklere direnç oranları YBÜ'de yapılan süreyans çalışmalarında elde edilen sonuçlarla paralellik göstermektedir^[18,22,23].

Esas olarak YBÜ'lerde fırsatçı infeksiyonlara neden olan izole edilen *A. baumannii* son yıllarda hastane infeksiyonu epidemilerinde giderek artan sıklıkta rapor edilmektedir^[24]. Çalışmamızda izole edilen 46 *A. baumannii* suşunun 31 (%67.4)'i YBÜ izolatıdır. En sık oluşturdukları hastane infeksiyonları

pnömonidir (%58.7). Bunu sırasıyla cerrahi alan enfeksiyonları (%19.6), bakteremi (%8.7) ve üriner sistem enfeksiyonları (%8.7) izlemektedir. Çoklu ilaç direnci nedeniyle *Acinetobacter* türleri ile oluşan enfeksiyonlarda tedavide güçlük yaşanmaktadır. Karbapenemler, aminoglikozidler ve sefoperazon-sulbaktam en etkili antibiyotikler olarak görülmektedir.^[18,20,21,23] Sulbaktamın *Acinetobacter* suşlarına karşı antibakteriyel etkisi vardır. Diğer beta-laktam antibiyotiklerle kombine kullanımı etkinliğini artırır ve direnç gelişimini geciktirir.^[21] Ancak ülkemizdeki *Acinetobacter* türleri arasındaki PER-1 enziminin yaygın olması nedeniyle tazobaktama dirençli olabileceği ve sulbaktama duyarlılığın azalabileceği göz önünde tutulmalıdır.^[20]

Çalışmamızda *A. baumannii* izolatları üzerine en etkili antibiyotikler olarak meropenem ve sefoperazon-sulbaktam bulunmuştur. Duyarlılık oranları sırasıyla %60.9 ve %50 olarak saptanmıştır. Piperasilin-tazobaktama duyarlılığı ise ancak %23.9 olarak görülmüştür. Aminoglikozidler arasında netilmisin *Acinetobacter* türlerine karşı en etkili antibiyotik olarak görülmektedir. Bir çalışmada amikasin duyarlılığı %36 iken, netilmisin duyarlılığı %84, diğer bir çalışmada ise amikasin duyarlılık yok iken netilmisin duyarlılığı %72 olarak saptanmıştır.^[23,24] Bizim çalışmamızda amikasin duyarlılığı %34.8, gentamisin duyarlılığı %41.3 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda *A. baumannii* izolatları arasında seftazidim direnci ise %69.5 olarak bulunmuştur. Seftazidim direncinin yüksek oluşunun nedeni olarak ülkemizde *Acinetobacter* türleri arasında PER-1 beta-laktamaz enziminin yaygın oluşu söylenebilir.^[20] Sefoperazon-sulbaktama direncin düşük olmasını sulbaktamın *Acinetobacter* türleri üzerine olan antibakteriyel etkisi ile açıklamak mümkün olabilir. Direnç oranlarımız, Türkiye'de YBÜ izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlendiği diğer çalışmaların sonuçları ile benzerdir.^[15,17,18]

Enterobacter türlerinde özellikle profilaktik olarak ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımından sonra çoğul dirençli suşların ortaya çıktığı gözlenmiştir.^[6] *Enterobacter* türleri arasında beta-laktam direnci yanı sıra aminoglikozid ve diğer antibiyotiklere direnç de birlikte bulunabilir. Sonuçlarımıza göre hastanemizde izole edilen *Enterobacter* türleri üzerine en etkili antibiyotikler olarak sefoperazon-sulbaktam (%100), meropenem (%90), siprofloksasin (%80) ve sefepim (%80) bulunmuştur. Sefotaksim ile sefoperazon-sulbaktam arasındaki belirgin direnç farkının olması; beta-laktamaz inhibitörlerinin

de etkisiz olduğu göz önüne alındığında, çalışılan suş sayısının az olmakla birlikte, sefotaksim ve sefoperazonun etkinliklerinin farklı olması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak; hastanemizde nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak izole edilen gram-negatif bakteriler arasında özellikle *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarının sık enfeksiyon etkeni olarak saptanması merkezler arasında farklılık olabileceğini ve bu nedenle her merkezin kendi verilerini toplamaya ve takip etmeye gereksinimi olduğunu bir kez daha gösterirken; bu izolatlar arasında antimikrobiyal ajanlara karşı gözlenen yüksek direnç oranları, antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesi ve etkin enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması gerekliliğini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Edmond MB, Wenzel RP. Infection control. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995:2572-5.
2. Yalçın AN, Hayran M, Ünal S. Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish University Hospital. J Chemother 1997;9:411-4.
3. Anğ Ö, Bal Ç. Hastane enfeksiyonlarında gram-negatif çomaklar. Galenos 1998;25:18-9.
4. Kılıç D, Kuzucu Ç, Erdinç FŞ, Tülek N, Acar N. Hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilen gram-negatif aerob basillerin antibiyotik duyarlılıkları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2001;5:43-8.
5. Waterer GW, Wunderink GW. Increasing threat of gram-negative bacteria. Crit Care Med 2001;29(Suppl):75-81.
6. Gür D. Hastane enfeksiyonları ve antimikrobiyal ilaçlara çoğul dirençli gram-negatif bakteriler. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000;4:218-21.
7. Çalangu S. Hastane enfeksiyonlarının önemi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1997;1:5-7.
8. Yalçın AN. Enfeksiyon kontrol programlarının maliyet-yarar analizi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000;4:89-91.
9. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control 1988;16:128-40.
10. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13:606-8.
11. NCCLS. Performance standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Ninth Informational Supplement. NCCLS document M100-S9 (ISBN 1-56238-2). NCCLS, 940 West Walley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 U.S.A., 1999.
12. Ena J, Lopez-Perezagua MM, Martinez-Peinado C, Ciabarro MA, Ruiz-Lopez I. Emergence of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolates after widespread use of fluoroquinolones. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;30:103-7.

13. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: Citywide prevalence, interinstitutional spread and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000;31:101-6.
14. Sanyal SC, Mokaddas EM. The increase in carbapenem use and emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* as an important nosocomial pathogen. *J Chemother* 1999;11:28-33.
15. Günseren F et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:373-8.
16. Dizbay M, Karakuş R, Arman D. Hastane infeksiyonu etkeni gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının saptanması. 15. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi, Poster No: 28. 5-10 Haziran 2000. Kemer-Antalya.
17. Aksaray S et al. Surveillance of antimicrobial resistance among gram-negative isolates from intensive care units in eight hospital in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:695-9.
18. Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, Ünal S, Çetin S, Çalangu S and Study Group. Antimicrobial resistance of gram-negative isolates from Intensive Care Units in Turkey: Comparison to previous three years. *J Chemother* 2000;12:294-8.
19. Burmen DR, Banerjee SE, Gaynes RP. Ceftazidime resistance among selected nosocomial gram-negative bacilli in the United States. National Nosocomial Surveillance System. *J Infect Dis* 1994;170:1622-5.
20. Vahaboğlu H. Çoğul dirençli nonfermentatif gram-negatif basiller. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:222-5.
21. Akalın H. Yoğun bakım ünitelerinde *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve diğer tedavisi zor gram-negatif bakteriler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1999;3:202-11.
22. Bryce EA, Smith JA. Focused microbiological surveillance and gram-negative beta-lactamase mediated resistance in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:331-4.
23. Palabıykoğlu İ, Tulunay M, Oral M, Bengisun JS. Bir reanimasyon ünitesinde gözlenen hastane infeksiyonları: Risk faktörleri, etkenler ve antibiyotik direnci. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:150-5.
24. Palabıykoğlu İ, Bengisun JS. Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının in vitro antibiyotik duyarlılıkları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1999;3:107-10.

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Murat DİZBAY
Yavuzevler Sokak No: 18/4
Seyranbağları-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 23.08.2004

Kabul Tarihi: 12.04.2005