

Gram negatif bakterilerin eski ve yeni kinolonlara duyarlılığı (*)

Susceptibility of Gram negative bacteria to newer and older quinolones

Seher Baştürk, Gönül Şengöz, Kadriye Kart Yaşar, Filiz Yıldırım

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

İletişim/ Correspondence: Gönül Şengöz Adres / Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği 34096 Fatih/İSTANBUL Tel: 0212 5896245 Gsm:: 0505 3136944 E-posta: drgonul@hasekihastanesi.gov.tr

ÖZET

Hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarında izole edilen 116 Gram negatif bakteri suşunun (22 *Acinetobacter baumannii*, 30 *Pseudomonas aeruginosa*, 34 *Escherichia coli* ve 30 *Klebsiella pneumoniae*) kinolon grubu antibiyotiklere (siprofloksasin, pefloksasin, moksifloksasin, levofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, travofloksasin ve nalidiksik asit) duyarlılığı "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" önerileri doğrultusunda araştırılmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) oranları ise çift disk sinerji yöntemi ile tespit edilmiştir. GSBL oranları *E.coli* için % 20 ve *K.pneumoniae* için % 13 olarak saptanmıştır.

Suşlarımızın eski ve yeni kinolonlara direnç oranı arasında farklılık saptanmamıştır. Ancak *K.pneumoniae* suşlarında diğer suşlara göre daha düşük değerler elde edilmiştir. Hastanemizde *K.pneumoniae* suşları genellikle Çocuk Kliniğinde izole edilmektedir ve kinolonlar da bu klinikte ancak çok özel durumlarda kullanılan antibiyotiklerdir.

Uygunsuz ve bilinçsiz antibiyotik kullanımının önlenmesi ve etkin antibiyotik kullanım politikalarının pratiğe yerleştirilmesi ile direnç araştırmalarında daha yüz güldürücü sonuçlara ulaşılabilir.

Anahtar kelimeler: Gram negatif bakteriler, kinolonlar, direnç

SUMMARY

Susceptibility of the 116 Gram negative bacteria (22 *Acinetobacter baumannii*, 30 *Pseudomonas aeruginosa*, 34 *Escherichia coli* and 30 *Klebsiella pneumoniae*) against quinolones (ciprofloxacin, pefloxacin, moxifloxacin, levofloxacin, ofloxacin, norfloxacin, travofloxacin and nalidixic acid) were evaluated using disk diffusion method in accordance with the CLSI recommendation. The presence of extended spectrum beta lactamase (ESBL) was investigated using double disk synergy method. ESBL rates was 20 % for *E.coli* and 13 % for *K.pneumoniae*. No significant difference was observed between the newer and older quinolone resistances of strains. But resistance rates in *K.pneumoniae* strains were lower in comparison to others. The *K.pneumoniae* strains are generally isolated in the pediatric wards and quinolones are the antibiotics which are mainly used for very special occasions in this clinic.

Preventing improper antibiotic use, and enforcing rational antibiotic policies would yield much better results related to resistance rates.

Keywords: Gram negative bacteria, quinolones resistance

GİRİŞ

Kinolonlar 1960'lı yıllardan beri bilinen eski bir antibiyotik grubudur. Grubun ilk üyesi olan ve antimalarial bir ajan olan klorokininin saflaştırılması ile elde edilen nalidiksik asitten sonra 1980'li yıllarda florlanmış kinolonlar denilen yeni kinolonlar kulla-

nıma girmiş ve çeşitli infeksiyonların tedavisinde başarıyla kullanılmaya başlanmıştır. Genel olarak aralarında küçük farklılıklar olmasına karşın bu gruptaki ajanların tümü *Enterobacteriaceae* ailesine çok iyi etkinlik gösterirler. *P.aeruginosa*'ya karşı en iyi etki siprofloksasinde görülür.

6th ISAAR (International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance, 2007, Singapur) sempozyumunda poster olarak sunulmuştur.

Kinolon grubu antibiyotikler farmakodinamik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Bu grup antibiyotiklerin kuşakları arttıkça yeni bakteri gruplarına etkileri ve vücutta dağılabildiği kompartmanlar da artmıştır.

Tablo 1. Kinolon grubu antibiyotiklerin farmakodinamik özelliklerine göre sınıflandırılması

1.kuşak	2.kuşak		3.kuşak	4.kuşak
NA	NOR	OFX	LEV	TVA
	PEF	CIP		MXF

Siprofloksasin-CIP, pefloksasin-PEF, moksifloksasin-MXF, levofloksasin-LEV, ofloksasin-OFX, norfloksasin-NOR, travofloksasin-TVA ve nalidiksik asit-NA)

Gram negatif bakteri gruplarında antibiyotiklere çeşitli yollarla direnç geliştirilebilmektedir. Kinolonlara direncin mekanizması; kromozomal mutasyon yolu iledir ve iki temel mekanizma vardır. Bunlar; hedef enzimde değişiklik olması ve ilacın hücre içine girişinin azaltılmasıdır. Birinci mekanizma özellikle *E.coli* ve *P.aeruginosa*'da ve tüm kinolon türlerine direnç gelişmesi şeklinde görülmektedir. İkinci mekanizma ile direnç gelişmesi halinde ise sadece kinolonlara değil başka antibiyotiklere karşı da direnç gelişmesi söz konusudur. Üç ve dördüncü kuşak kinolonlara karşı direnç gelişimi iki basamaklıdır ve bu yüzden de daha az direnç görüldüğü ileri sürülmektedir.

Tablo 2. İzole edilen bakterilerin cinsiyet, gönderilen klinik ve örneğe göre dağılımları

İzole edilen bakteriler	Suş sayısı	Cinsiyet		Klinikler			Örnekler			
		Kadın	Erkek	YBÜ	Çocuk Kl	Diğer klinikler	Hemokültür	Yara	İdrar	Trakeal asp.
<i>A.baumannii</i>	22	4	18	21	0	1	10	1	0	11
<i>P.aeruginosa</i>	30	9	21	23	0	7	6	3	9	12
<i>E.coli</i>	34	23	11	3	5	26	1	5	24	4
<i>K.pneumoniae</i>	30	13	17	7	8	15	8	10	10	2
TOPLAM	116	49	67	54	13	49	25	19	43	29

Kinolon direnci ile genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi arasında güçlü bir birliktelik olduğu gösterilmiştir.

YÖNTEM

Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli materyallerden üreyen bakterilere konvansiyonel yöntemlerle identifikasyon yapılmıştır. *E.coli*, *K.pneumoniae*, *A.baumannii* ve *P.aeruginosa*'da çeşitli kinolonların (siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin, norfloksasin, pefloksasin, trovafloksasin ve nalidiksik asit), "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile Mueller Hinton agar da duyarlılığı araştırılmıştır. Çift disk sinerji yöntemi ile de GSBL varlığı incelenmiştir.

BULGULAR

Çeşitli servislerden gelen değişik materyallerden üretilen 22 *A.baumannii*, 30 *P.aeruginosa*, 34 *E.coli* ve 30 *K.pneumoniae* suşu (toplam 116 Gram negatif bakteri) çalışma kapsamında incelenmiştir. Bakterilerin dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir. Toplam 116 bakteride yeni ve eski kinolonlara duyarlılık araştırılmış ve arada fark olmadığı saptanmıştır (Tablo 3)

Tablo 3. Bakterilerde eskiden yeniye doğru kinolonlara direnç yüzdeleri. (%).

	NA	NOR	PEF	OFX	CIP	LEV	TVA	MXF
<i>E.coli</i> (n:34)	53	47	47	47	45	45	47	41
<i>K.pneumoniae</i> (n:30)	33	20	23	20	23	3	17	3
<i>P.aeruginosa</i> (n:30)	77	53	63	60	53	53	53	57
<i>A.baumannii</i> (n:22)	77	68	64	64	64	60	55	41
Toplam (n:116)	59	46	49	47	45	39	42	36

Acinetobacter ve Pseudomonas suşlarının çoğunluğu YBÜ hastalarından izole edilmiştir. Hemokültürden izole edilen *A.baumannii* suşlarında ve YBÜ'den izole edilen *P. aeruginosa* suşlarındaki direncin toplam suşlardaki dirençten daha fazla olduğu görülmüştür. (Tablo 4,5)

Tablo 4. Tüm *A.baumannii* suşları ile hemokültürden izole edilen *A.baumannii* suşlarının çeşitli kinolonlara direncinin karşılaştırılması (%).

	NA	NOR	PEF	OFX	CIP	LEV	TVA	MXF
Hemokültürden izole edilen suşlar (n:10)	80	80	70	70	70	60	50	40
Tüm Acinetobacter suşları(n: 22)	77	68	63	64	64	60	55	41

Tablo 5. Tüm *P.aeruginosa* suşları ile YBÜ'den izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının çeşitli kinolonlara direncinin karşılaştırılması (%).

	NA	NOR	PEF	OFX	CIP	LEV	TVA	MXF
YBÜ'den izole edilen suşlar (n:23)	81	61	74	70	62	61	61	65
Tüm Pseudomonas suşları (n: 30)	77	53	63	60	53	53	53	57

TARTIŞMA

Günümüzde yeni gelişen moleküller sayesinde florokinolonların etki spektrumları, Gram negatif bakteriler yanında Gram pozitif bakterileri ve anaerob bakterileri de kapsayacak şekilde oldukça genişlemiş ve direnç gelişme hızını düşüren modifikasyonlar yapılmıştır. Ancak buna rağmen, kullanım alanının genişlemesi ve çeşitli konak faktörleri nedeniyle florokinolon direnci artmaya devam etmektedir. Özellikle çoklu direnç gösteren bakterilerde florokinolon direnci bu çoklu direnç paternleri içinde gittikçe artan düzeylerde yer almaktadır.

A.baumannii son yıllarda hastane infeksiyonlarında ve özellikle de YBÜ'de ventilatörle ilişkili pnömonide sık karşılaşılan etkenlerden biridir. Yenidoğan, yaşlı ve altta yatan ağır hastalığı olmak bu bakteri ile infeksiyon riskini arttıran faktörlerdendir. Bütün bunlar kadar *A.baumannii* in-

feksiyonlarının tedavisi, bu mikroorganizmanın birçok antibiyotiğe dirençli olmasından dolayı da oldukça güçtür. Çalışmamızda da bir tanesi hariç izole edilen *A.baumannii* bakterilerinin tamamı YBÜ'de elde edilmiştir. Ülkemizden çeşitli yıllarda yapılmış olan çalışmalarda, *Acinetobacter* cinsi bakterilerin kinolon grubu antibiyotiklere direnç oranları özellikle hastane kökenli suşlarda % 90'lara varan oranda yüksek bulunmuştur (1, 2). Son yıllarda *Acinetobacter* cinsi bakterilerde siprofloksasin direncinde artış tespit edilmiştir (3, 4).

P.aeruginosa infeksiyonları tüm dünyada önemli bir problem haline gelmiştir. *P.aeruginosa* çoğunlukla nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde 1996'da dokuz merkezin katılımı ile yapılan bir direnç çalışmasında, yoğun bakım birimlerinde Gram negatif bakteriler arasında % 30 direnç oranı ile ilk sı-

rayı *P.aeruginosa* almış bunu % 25 ile *Klebsiella spp.*, % 18 ile *E.coli*, % 9 ile *Enterobacter spp.* ve % 9 ile *Acinetobacter spp.* ile diğer nonfermentatifler izlemiştir (5, 6). 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada ise *Pseudomonas* suşlarında siprofloksasin direnci % 40 olarak bulunmuştur (3).

Nas ve ark. (7) çalışmalarında, *E.coli* suşlarının pefloksasin % 35, diğer kinolonlara % 18-21 oranında dirençli olduklarını bulmuşlardır. Toplum kökenli idrar yolu infeksiyonu etkeni 72 *E.coli*'de siprofloksasine ve levofloksasine direnç oranı sırasıyla % 39 ve % 38 bulunmuştur (8). Kaygusuz ve ark. (9), moksifloksasin ve siprofloksasin arasında karşılaştırma yaptıkları çalışmada, *E.coli* suşlarının her ikisine de % 88 duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da moksifloksasin ve siprofloksasin dirençleri arasında önemli fark saptanmamıştır. Çalışmamızdaki *E.coli* suşlarının tüm kinolonlara karşı direnç oranlarının yüksek olması hastanemizde ampirik kinolon kullanımının sık olmasına bağlıdır.

Tablo 6 Ülkemizde çeşitli merkezlerde izole edilen *E.coli* suşlarında kinolon direnç oranları (%).

	Yıl	Toplam suş	CIP	NOR	ENOX	OFX	PEF
Nas ve ark (7)	1998	68	21	21	19	18	35
Yalınay ve ark (10)	1999	154	-	13	14	14	14
Otağ ve ark (11)	2003	300	13	15	-	17	-

Klebsiella türleri arasında *Klebsiella pneumoniae* en sık soyutlanan türdür. *Klebsiella* türlerinin neden olduğu bakteremilerin % 40-60'ı nozokomial, geri kalanı toplumdan edinilmiştir. Bu bakteriler sahip oldukları GSBL enzimi ile beta laktamaz inhibitör kombinasyonları ve sefamisinler hariç tüm sefalosporinler, penisilin türevleri ve monobaktamlara dirençli olabildikleri gibi beraberinde aminoglikozid ve diğer antibiyotiklerin de yer aldığı çoklu direnç paternini de gösterebilmektedirler.

Çalışmamıza aldığımız 30 *K.pneumoniae* suşunun direnç oranları siprofloksasin ve pefloksasin için % 23, moksifloksasin ve levofloksasin için % 3, ofloksasin ve norfloksasin için %20, trovafloksasin için % 17 ve nalidiksik asit için ise % 33 olarak saptanmıştır. Literatürde moksifloksasin ve levofloksasin için direnç oranları siprofloksasin ile benzer düzeylerde (12, 13).

İlk bulunuşundan günümüze kadar GSBL enzimlerinin görülme sıklığı ve çeşitliliğinde hızlı bir artış olmuştur. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin aşırı kullanımı GSBL için seçici etki oluşturmakta ve bu enzimleri üreten suşların kolonizasyonunu kolaylaştırıcı bir faktör olmaktadır. YBÜ'de kalma, invaziv girişimler, kateterizasyon, büyük cerrahi müdahaleler, beta laktam antibiyotiklerin yoğun kullanımı GSBL gelişimi için başlıca risk faktörleridir.

Yurt içi ve yurt dışı çalışmalarda GSBL üretiminin son yıllarda giderek artan oranlarda

Tablo 7 Ülkemizde çeşitli merkezlerde izole edilen bakterilerde GSBL oranları (%).

	Yıl	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>
Çalışmamız	2005	20	13
İris ve ark. (14)	2004	71	90
Nas ve ark. (7)	1998	49	-
Ülkar ve ark. (15)	1998	2	10

bildirildiği bilinmektedir (7, 14). Çalışmamızda GSBL pozitif suşların oranı düşük bulunmuştur. Sıkı antibiyotik politikaları uygulaması ile gereksiz ve aşırı sefalosporin kullanımının önüne geçilmekte ve bu da GSBL oranlarımızın düşük olması gibi memnuniyet verici bir kazanıma neden olmaktadır.

Kinolon türü antibiyotikler hem toplum kökenli infeksiyonlarda hem de hastane kökenli infeksiyonlarda özellikle Gram negatif bakterilere karşı sık olarak kullanılmaktadır. İçinde bulunduğumuz antibiyotik çağında rasyonel olmayan antibiyotik kullanımları bakterilerde çoklu dirençlere yol aç-

maktadır. Yeni kullanıma giren antibiyotiklerde bu direnç oranları yıllar içinde giderek artmaktadır. Yaptığımız bu çalışmada en sorunlu Gram negatif bakterilerin dördüne karşı eski ve yeni kuşak kinolonların dirençlerini kendi hastanemiz koşullarını gözönünde tutarak değerlendirdik.

Bütçe Uygulama Talimatı ile antibiyotik reçeteleme kuralları oluşturulmadan önce de hastanemizde 1994 yılından bu yana Antibiyotik Kontrol Komitesi aktif olarak çalışmakta ve hastane eczanesine alınacak ilaçlar bu komite tarafından belirlenmekte, Mikrobiyoloji Laboratuvarı da kısıtlı antibiyogram sonucu bildirirken belli antibiyotiklerde infeksiyon uzman imzasını zorunlu tutmaktaydı. Bu uygulanan antibiyotik politikasına göre; parenteral siprofloksasin infeksiyon hastalıkları uzman imzası ile kullanılırken diğer bütün oral kinolonların hastanede kullanımı serbestti. Çalışmada toplum kökenli *E.coli*'deki direncin YBÜ'deki *P.aeruginosa*'nın direncine yakın olmasının nedeninin bu antibiyotik politikasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca hastanemizde sadece Çocuk Hastalıkları Kliniğinde *K.pneumoniae* suşlarında çoklu dirence rastlanmaktadır. Ancak çocuk hastalar kinolon kullanımı açısından uygun olmadığı için ve hastanenin diğer bölümlerinde bu bakteri ile oluşan infeksiyonlara sık rastlanmadığı için kinolonlara direnç oranları diğerlerine göre daha düşük olarak saptanmıştır.

Hastanelerin kendi bölgesel dirençlerini takip etmeleri ampirik tedavileri belirlemede son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Palabıykoğlu İ, Bengisun JS. Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen nozokomiyal *A.baumannii* suşlarının in vitro antibiyotik duyarlılıkları. *Has İnfeks Derg* 1999; 2:107-110
2. Palabıykoğlu İ, Tulunay M, Ünal N, Oral M, Bengisun SJ, Özgünay Ş, Özmen N. Bir reanimasyon ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri ve antibiyotik kullanımı. *Flora* 2000; 5:110-115
3. Hasman H, Durmaz Çetin B, Özcan N, Gündüz A, Kımıl H. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde saptanan nozokomiyal kateter infeksiyonları etkenlerinde antibiyotiklere

direnç. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34:233-237

4. Demirdağ K, Özden M, Denk A, Kılıç SS, Kalkan A. klinik örneklerden izole edilen Gram negatif bakterilerde siprofloksasin direncinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 33:236-241.
5. Öksüz L, Genç L, Günel S, Öngen B, Gürler S. 2002 yılında kan kültüründen izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere direnç durumları. *ANKEM Derg* 2003;17: 89.
6. Çakır FÖ, Yüksel S, Aykan B, Çağlar K. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2003;17:98.
7. Nas Y, Esen Ş, Sünbül M, Sanıç A, Günaydın M. Sef-tazidime dirençli *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas* suşlarına kinolonların invitro etkinliğinin belirlenmesi. *KLİMİK Derg* 1998;11: 24-25.
8. Taşbakan MI, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin in-vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması. *ANKEM Derg* 2004;18:216-219.
9. Kaygusuz S, Özlük Ö, Kılıç D, Ayaşoğlu E, Yıldırım A. Moksifloksasinin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı etkinliğinin siprofloksasininki ile karşılaştırılması. *ANKEM Dergisi* 2003;17: 425-428.
10. Yalınay M, Çırak İ, Gökdal İ, Kalkancı A, Rota S, Kuş-timur S. Klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* kökenlerinin çeşitli kinolonlara duyarlılıkları. IV. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Program ve Özet kitabı. 1999;192.
11. Otağ F, Yıldız Ç, Delialioğlu N. İdrardan soyutlanan *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2003;17: 384-387.
12. Blondeau JM. A review of the comparative in vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new respiratory quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 11-1.
13. Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacin, its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary-tract. *Drugs* 1998; 56: 487-515.
14. İris NE, Çetmeli G, Şimşek F, Dinç E, Yıldırım T. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL oluşturma oranları. *Has İnfeks Derg* 2004; 8 (Suppl 2):7
15. Ülkar G, Taş E, Erhan M, Gürbüz O, Tülek N, Mert A. Bazı Gram negatif basillerde GSBL oluşturma sıklığının araştırılması (özet p. 230). In: XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı. Antalya: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1998:12.