

Pseudomonas aeruginosa'nın Tikarsilin-Klavulanik Aside Duyarlılığının Hastanede Kullanıma Girmeden ve Kullanıma Girdikten Bir Yıl Sonraki Değişiminin Araştırılması

Aynur Karadenizli¹, Fetiye Kolaylı¹, Sibel Gündes², Kıvanç Ergen³

Özet: *Pseudomonas aeruginosa*'nın oluşturduğu infeksiyonlar yüksek mortalite ile seyretmesi ve tedavi sırasında direnç gelişmesi nedeniyle önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada amaç, tikarsilin-klavulanik asitin hastanemizde kullanıma girmeden önceki 80 suşa ve kullanıldığı bir yıllık süre sonrasında izole edilen 106 *P. aeruginosa* suşuna karşı etkinliğini kıyaslamaktır. Haziran 1997-Ocak 1998 tarihleri arasında klinik numunelerden izole edilen *P. aeruginosa* suşları ile Ocak 1999-Haziran 1999 tarihleri arasında izole edilen suşların tikarsilin-klavulanik asite duyarlılık paternleri karşılaştırıldı. Disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik kullanıma girmeden önce 80 suşun 66'sı (%82.5) duyarlıyken son 6 ay içinde izole edilen 106 suşun 43'ü (%40.5) duyarlı olarak bulundu. Agar dilüsyon yöntemi ilk çalışılan grupta 80 suşun 73'ü (%91.2) duyarlı iken son son altı aya ait 106 suştan 57'si (%53.7) tikarsilin-klavulanik asite duyarlı bulundu. Direnç paternindeki bu artış her iki yöntem ile de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Sonuç olarak bu çalışmanın da gösterdiği gibi antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: *Pseudomonas aeruginosa*, tikarsilin-klavulanik asid, direnç.

Summary: *Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa to ticarcillin-clavulanic acid before and after one year of its use in the hospital.* Infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) are important problem with their high mortality risk and capability of developing resistance during therapy. In this study we aimed to compare the efficiency of ticarcillin-clavulanic acid in 80 strains of *P. aeruginosa* before its using and in 106 strains after one year usage in our hospital. Patterns of susceptibility to ticarcillin-clavulanic acid have been compared in *P. aeruginosa* isolated from clinic specimens between June 1997-January 1999 and between January 1999-June 1999. Before the usage of the antibiotic, 66 (82.5 %) out of 80 strains were found susceptible by disk diffusion method while 43 (40.5%) out of 106 strains isolated in the last 6 months were susceptible. On the otherhand, in the first group 73 (91.2 %) out of 80 strains were found susceptible while 57 (53.7 %) out of 106 strains were susceptible to ticarcillin-clavulanic acid when agar dilution method used. Increase in the resistance pattern was found statistically significant by both methods ($p<0.001$). In conclusion, there is an evident relationship between using antibiotic and developing resistance as shown in this study.

Key Words: *Pseudomonas aeruginosa*, ticarcillin-clavulanic acid, resistance.

Giriş

Pseudomonas aeruginosa, sepsis, peritonit, postoperatif infeksiyonlar, kemik ve eklem infeksiyonları, solunum yolu infeksiyonları gibi yüksek mortalite ile seyreden klinik tablolara neden olur. Ayrıca tedavi sırasında antibiyotiklere direnç geliştirmesi büyük problem oluşturmaktadır (1,2). Hastane ortamında sık antibiyotik kullanımı çoklu dirence sahip *P. aeruginosa* suşlarının ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca *P. aeruginosa* infeksiyonlarında kullanılan antibiyotige karşı, bakterinin hızla direnç kazanması tek ilaçla tedavide başarı oranını azaltmaktadır. Bunun için ya kombine tedavi yada beta laktamaz inhibitörlü kombinasyonların kullanımı önerilmektedir (3,4).

Hastanelerde antimikrobiyal direnç artışının nedenlerinden biri antibiyotik kullanımıdır (5).

Çalışmamızda *P.aeruginosa* infeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklerden biri olan tikarsilin / klavulanik asitin hastanemizde kullanıma girmeden önce ve kullanıma girdikten bir yıl sonra in vitro duyarlılık paterninde değişiklik olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Bu çalışma Haziran 1997 ile Haziran 1999 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Haziran 1997-Ocak 1998 arasında kan, yara, balgam, idrar gibi klinik örneklerden izole edilen 80 *P. aeruginosa* suşu ile Ocak 1999-Haziran 1999 arasında izole edilen 106 suş çalışmaya dahil edildi. Hastanemizde bu dönem içerisinde *P. aeruginosa*'ya bağlı bir salgın olmadı. Standard suş olarak *P. aeruginosa* ATCC® 27853 kullanıldı. NCCLS önerilerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ve agar dilüsyon yöntemi kullanılarak tikarsilin-klavulanik asid duyarlılıklarına bakıldı (6,7).

- (1) Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sopaı-Kocaeli
- (2) Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Sopaı-Kocaeli
- (3) Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Sopaı-Kocaeli

Tablo 1. *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Tikarsilin-Klavulanik Asid Duyarlılığının 1997 ile 1999 Yıllarındaki Değişimi

Antibiyoqram Yöntemi	1997 Yılına Ait <i>P. aeruginosa</i> Suşları				1999 Yılına Ait <i>P. aeruginosa</i> Suşları			
	Duyarlı	(%)	Dirençli	(%)	Duyarlı	(%)	Dirençli	(%)
Disk difüzyon	66	(82.5)	14	(17.5)	43	(40.5)	63	(59.5)
Agar dilüsyon	73	(91.2)	7	(8.8)	57	(53.7)	49	(46.3)

Orta derecede duyarlılık gösteren suşlar dirençli kabul edildi. Her iki yıla ait verilerin karşılaştırılması için ² testi kullanıldı.

Sonuçlar

Disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik kullanıma girmeden önce 80 *P. aeruginosa* suşunun 66'sı (%82.5) duyarlıken son 6 ay içinde izole edilen 106 suşun 43'ü (%40.5) duyarlı olarak bulundu (² 33, p<0.001) (Tablo 1). Agar dilüsyon yöntemiyle duyarlılık ilk çalışılan grupta 80 suşun 73'ü (%91.2) duyarlı iken son son altı aya ait 106 suştan 57'si (%53.7) tikarsilin-klavulanik aside duyarlı bulundu (² 30, p<0.001). Direnç paternindeki bu artış her iki yöntemle de istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

İrdeleme

1960'lardan sonra çeşitli Gram-negatif çomaklarla oluşan hastane infeksiyonlarına gittikçe artan oranlarda rastlanılmaktadır. Bunların içinde birçok antibiyotiğe dirençli olan *P. aeruginosa* kısa sürede en sık izole edilen türlerden biri olmuştur (8,9). Dirençleri nedeniyle bu mikroorganizmaların tedavilerinde büyük güçlüklerle karşılaşmaktadır. Tikarsilin-klavulanik asid de -laktamaz inhibitörü içerdiği için bu mikroorganizmanın oluşturduğu infeksiyonlarda kullanılmaktadır (5).

Aşırı antibiyotik kullanımı kişilerin ve mikrobiyolojik çevrelerin ekolojik dengesini değiştirebilir. Kullanılan antibiyotiklerin etkisi ile direnç paternleri yayılabilir (10,11). Antibiyotik kullanımı ile bakteri topluluğunda bulunan birkaç suşa ait indüklenbilir direncin ortaya çıkışı sonucu bu suşlar artar. Ayrıca başlangıçta çok küçük bir topluluğu oluşturan dirençli suşlar tedavi ile birlikte seçilir ve artar (5). Çalışmamızda 1997 yılında klinik örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında disk difüzyon yöntemiyle tikarsilin-klavulanik aside duyarlılık %82.5 oranında iken 1999 yılına ait suşlarda %40.5 olarak bulundu. Aynı suşlar agar dilüsyon yöntemiyle de test edildi ve duyarlılık sırasıyla %91.2 ve %53.7 olarak saptandı. Hastanemizde bir yıl arayla *P. aeruginosa* suşlarında tikarsilin-klavulanik aside karşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde direnç gelişmiş olduğu görüldü (p<0.001).

Hastanelerde antimikrobiyal direnci artıran birçok faktör vardır. İmmün sistemi baskılanmış veya yeni cerrahi yöntemlerin uygulanmış hastaların varlığı, infeksiyon kontrolünün ve izolasyon önlemlerinin etkisiz oluşu, ampirik polimikrobiyal tedavilerin artmış olması, yoğun antibiyotik kullanımı başlıca direnç gelişimi nedenlerindedir (12-14). White ve arkadaşları (15)'nin yaptığı bir çalışmada yoğun bakım biriminde ve diğer birimlerde yatan hastalarda antibiyotik kısıtlaması yapılarak tikarsilin-klavulanik asidin *P. aeruginosa* üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Antibiyotik kısıtlanmasıyla her iki grupta da duyarlılığın anlamlı düzeyde

arttığı saptanmıştır. Belli bir süre antibiyotiklerin yaygın kullanımı direnci beraberinde getirir (5). Çalışmamızda tikarsilin-klavulanik asidin kliniklerde kullanımı ile ilgili eczane verilerine ulaşamadık. Bu nedenle hastanemizde ilacın kullanım oranlarını saptayamadık. Hastaneler arasında antibiyotik duyarlılık sonuçlarındaki farklılıklar ise antibiyotik kullanma politikalarına, suşların izole edildiği hastaların yattığı kliniğe ve hastaların altta yatan hastalıklarına bağlı olarak değişmektedir (16). Yoğun bakım birimindeki antimikrobiyal direnç büyük oranda uygun olmayan antimikrobiyal tedavilere bağlıdır (11).

Hastanemizde bir yıl arayla *P. aeruginosa* suşlarında tikarsilin-klavulanik aside bu oranda direnç gelişmesi, antibiyotiklerin kullanımında uygun seçimin, uygun dozun, yeterli sürede kullanımının ne derece önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Kaynaklar

- Allan IJ, Moellering RC. Management of infections caused by gram negative bacilli: the role of antimicrobial combinations. *Rev Infect Dis* 1991; 7:559-71
- Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different anti pseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1379-82
- Gilardi GL. *Pseudomonas* and related genera. In: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washington, DC: *American Society for Microbiology*, 1991:429-41
- Sanders CC, Sanders WE Jr. Microbial resistance to newer generation beta lactam antibiotics: clinical and laboratory implications. *J Infect Dis* 1985; 151:399-406
- Gould IM. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:459-65
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. Approved Standard. NCCLS Document M2-A6. Villanova, Pa: NCCLS, 1997
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*. Approved Standard. NCCLS Document M7-A4. Villanova, Pa: NCCLS, 1997
- British Society for Antimicrobial Chemotherapy. A guide to susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(Suppl D):1-5
- Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996;275:234-40
- Eraksoy H. *Pseudomonas* cinsindeki bakterilerin hastane in-

- feksiyonlarındaki önemi. *Klimik Derg* 1989; 2:113-5
11. Kollef MH, Fruser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134:298-314
 12. Shales DM, Gerding DN, John JF, *et al.* Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25(3):584-99, *Infect Control Hospital Epidemiol* 1997; 18:275-91
 13. Guillemot D. Antibiotic use in humans and bacterial resistance. *Curr Opin Microbiol* 1999;2:494-8
 14. Finch RG. Antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:125-8
 15. White AC, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials; expenditures, susceptibilities and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 1997; 25:230-9
 16. Bergogne-Berezin E, Decre D, Joly-Goillou ML. Opportunistic nosocomial multiply resistant bacterial infections-their treatment and prevention. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32(Suppl A):39-47