

# Hastane İnfeksiyonlarında Etest® ile Gram-Negatif Çomakların Piperasilin-Tazobaktam Duyarlılığının Saptanması

A. Atahan Çağatay, Metin Punar, Semra Çalangu, Halit Özsüt, Haluk Eraksoy

**Özet:** Fakültemizin çeşitli birimlerinden alınan örneklerden üretilen ve hastane infeksiyonu olabilecek Gram-negatif çomakların piperasilin-tazobaktama duyarlılıkları araştırıldı. Yoğun bakım birim (YBB)'lerinden izole edilen suşlardan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.*'nin piperasilin-tazobaktama duyarlılığı oldukça düşük bulunurken YBB dışından elde edilen suşların duyarlılığı daha yüksek bulundu. Bu sonuçlarla fakültemiz hastanesinde piperasilin-tazobaktamın YBB'de empirik tedavide kullanılmayacağı, YBB dışındaki hastane infeksiyonları için ise empirik bir tedavi seçeneği olabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Piperasilin-tazobaktam, Etest, Gram-negatif çomaklar, hastane infeksiyonları,  $\beta$ -laktamaz.

**Summary:** Susceptibility of nosocomial Gram-negative bacilli to piperacillin-tazobactam. The piperacillin-tazobactam susceptibility of Gram-negative bacteria isolated from nosocomial infections of various units in our faculty were investigated. The piperacillin-tazobactam susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* isolated from intensive care units (ICU) were found low, whereas the susceptibility of species isolated from other than ICUs were found higher. According to the results of the antibiotic susceptibility tests, it was concluded that piperacillin-tazobactam can not be used empirically in ICU. On the other hand it can be a choice for nosocomial infections occurring in units other than ICUs in our university hospital.

**Key Words:** Piperacillin-tazobactam, Etest, Gram-negative bacilli, nosocomial infections,  $\beta$ -lactamase.

## Giriş

Hastane infeksiyonları, hem morbidite ve mortalitenin yüksek oluşu, hem tanı ve tedavi maliyeti, hem de beraberinde getirdiği sosyal sorunlar nedeniyle çağımızın en önemli hastalıkları arasındadır. Etkenleri arasında ilk sırayı Gram-negatif çomaklar alır. Gram-negatif çomaklar kromozomal ve/veya plazmid kaynaklı  $\beta$ -laktamazlar aracılığı ile çoğu  $\beta$ -laktam antibiyotik tedavide kullanılmasını olanaksız hale getirirler.

Piperasilin, *Pseudomonas aeruginosa*'ya da etkili olan geniş spektrumlu bir yarı-sentetik üredopenisilindir. Diğer penisilinler gibi, piperasilin de kromozomal ve plazmid kaynaklı  $\beta$ -laktamazlarla hidrolize olabilir. Antibakteriyel etkisi zayıf olmakla beraber, karşılaştığı çeşitli kromozomal ve plazmid kaynaklı  $\beta$ -laktamazları inhibe edebilen tazobaktam, sulbaktamdan ve klavulanik asidden daha güçlü bir  $\beta$ -laktamaz inhibitörüdür (1). Piperasilinin etki spektrumunu kromozomal veya plazmid kaynaklı  $\beta$ -laktamaz üreten pek çok *Enterobacteriaceae* ve diğer Gram-negatif bakteriyi kapsayacak şekilde genişletir; ayrıca *Bacteroides fragilis*'i de kapsayan oldukça geniş bir anti-anaerob etkinlik ekler (2).

Hastane infeksiyonları arasında, yoğun bakım birimi (YBB) infeksiyonlarının ayrı bir yeri vardır. YBB'lerde infeksiyon oranının, hastanenin diğer bölümlerinden hem daha yüksek, hem de daha dirençli bakterilerle oluştuğunu gösteren araştırmalar vardır (3,4).

Bu çalışmada da, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakülte-

si Hastanesi YBB ile YBB dışı birimlerinden elde edilen hastane infeksiyonu etkeni Gram-negatif çomaklar, hem direnç durumları hem de güçlü bir  $\beta$ -laktam/  $\beta$ -laktamaz inhibitörü kombinasyonu olduğu bildirilen piperasilin-tazobaktama duyarlılıkları açısından karşılaştırılarak hastane formüllerinde bir değişiklik yapma gereği olup olmadığı araştırılmıştır.

## Yöntemler

1 Ocak-30 Haziran 1999 tarihleri arasındaki 6 aylık süre içinde Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda izole edilen ve CDC (5,6) ölçütlerine göre hastane infeksiyonu etkeni olduğu bilinen 100 Gram-negatif çomak suşu çalışma kapsamına alındı. Bu etkenlerin 52'si Yoğun Bakım Birimi (YBB)'nden, 48'i YBB dışı birimlerden gelen örneklerden üretilmişti. Suşların piperasilin-tazobaktama karşı duyarlılıkları Etest (AB Biodisk, Solna, İsveç) ile ölçüldü. Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri NCCLS M100-S9'da tanımlandığı gibi kabul edildi (7). MIC değeri  $\geq 128/4$   $\mu\text{g/ml}$  olan *P. aeruginosa* suşları dirençli,  $\leq 64/4$   $\mu\text{g/ml}$  olan suşlar duyarlı kabul edildi. *P. aeruginosa* dışı Gram-negatif çomaklar için ise piperasilin-tazobaktamın MIC değeri  $\leq 16/4$   $\mu\text{g/ml}$  olan suşlar duyarlı kabul edildi. Orta duyarlı kategoriye giren suşlar dirençli olarak değerlendirildi.

## Sonuçlar

YBB'den izole edilen *E. coli* (n=10) suşlarında %80, *K. pneumoniae* (n=8) suşlarında %75, *Enterobacter spp.* (n=10)'de %60, *P. aeruginosa* (n=10) suşlarında %30, *Acinetobacter spp.* (n=13)'de %38 oranında piperasilin-tazobaktam duyarlılığı saptandı.

YBB dışı birimlerden izole edilen etkenlerde duyarlılık oranı *K. pneumoniae* (n=7) için %100, *E. coli* (n=12) için %92, *P. ae-*

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

15. Antibiyotik ve Kemoterapi (Ankem) Kongresi (5-10 Haziran 2000, Antalya)'nde bildirilmiştir.

**Tablo 1. Nozokomiyal Suşların Piperasilin/ Tazobaktama Duyarlılıkları**

Tür	YBB'de Direnç		YBB Dışındaki Birimlerde Direnç		Genel Direnç Oranı	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
<i>E. coli</i>	2/10	(20)	1/12	(8)	3/22	(14)
<i>K. pneumoniae</i>	2/8	(25)	0/7	(0)	2/15	(12)
<i>Enterobacter</i> spp.	4/11	(36)	2/6	(33)	6/17	(34)
<i>P. aeruginosa</i>	7/10	(70)	3/15	(20)	10/25	(40)
<i>Acinetobacter</i> spp.	8/13	(62)	3/8	(38)	11/21	(52)

*ruginosa* (n=15) için %80, *Enterobacter* spp. (n=7) için %70, *Acinetobacter* spp. (n=8) için %62 olarak bulundu.

Tüm hastane infeksiyonu etkeni Gram-negatif çomaklar, kaynakları gözetilmeksizin toplu olarak değerlendirildiğinde, *Acinetobacter* spp. (n=21)'de %52, *P. aeruginosa* (n=25)'de %40, *Enterobacter* spp. (n=17)'de %34, *E. coli* (n=22)'de %14, *K. pneumoniae* (n=15)'de %12 oranında piperasilin-tazobaktam direnci gözlemlendi (Tablo 1).

### İrdeleme

Bir üçgen olarak nitelenebilecek olan hastane infeksiyonu, direnç ve antibiyotik kullanımı arasındaki ilişkiler açısından YBB'lerin ayrı bir yeri vardır. Hastane infeksiyonunu irdeleyenler, farklı özellikleri nedeniyle YBB'leri ayrı olarak değerlendirmek gerekir (8). Lucet ve arkadaşları (3)'na göre genişlemiş spektrumla -laktamaz (ESBL) üreten *K. pneumoniae* kolonizasyonu ve infeksiyonu sıklığı, YBB'lerde daha yüksek olup YBB'de kalış süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Hastane dışından ve hastaneden kaynaklanan infeksiyon etkenlerinde direnç oranlarını karşılaştıran bir çalışmada, antibiyotiklere karşı direnç sıklığının YBB'lerde en yüksek oranda olduğu ve YBB infeksiyonları > YBB dışı hastane infeksiyonları > hastane dışı infeksiyonlar şeklinde bir sıra izlediği sonucuna varılmıştır (4). İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nin çeşitli kliniklerinden hastane infeksiyonu etkeni olarak izole ettiğimiz bakterilerin piperasilin-tazobaktama karşı direnç oranlarını karşılaştırdığımız bu çalışmada da, YBB'den izole edilen infeksiyon etkenleri bu antibiyotiklere karşı diğer birimlerdeki etkenlerden daha dirençli bulunmuşlardır. YBB dışı birimlerde infeksiyona yol açan *K. pneumoniae* suşlarının tümü piperasilin-tazobaktama duyarlı iken, YBB'de bu oran %75'e düşmektedir. YBB dışında %92 olan *E. coli* duyarlılığı, YBB'de %80'e kadar inmektedir.

Piperasilin-tazobaktam çeşitli hastane infeksiyonlarında denenmiştir. Nozokomiyal pnömoni tedavisinde amikasin ile birlikte kullanıldığı açık-kontrolsüz bir çalışmada 34 hastanın %74'ünde klinik yanıt alınmış ve %70 oranında bakteriyel eradikasyon sağlanmıştır. Bu çalışmada *P. aeruginosa* en sık izole edilen bakteri olup etkenlerin %25'ini oluşturmaktadır (9). Buna karşılık üretici firmanın yönettiği çok merkezli bir çalışmada, *P. aeruginosa*'ya bağlı nozokomiyal pnömönide 6 saatte bir 3.375 gram piperasilin-tazobaktam ile çok sayıda tedavi başarısızlığı ve ölüm meydana gelmiştir ve bu indikasyonda ampirik olarak kullanılması önerilmemektedir (10). Bu bakterinin piperasiline direnci, kromozomal bir dirençtir ve tazobaktam eklenmesi bu direnci kırmaz. In vitro duyarlı suşlarda ise imipenem-silastatin ile piperasilin-tazobaktam duyarlılığının hemen hemen eşit olduğu, tikarsilin-klavulanat duyarlılığından belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir (11). Bizim çalışmamızda piperasilin-tazobaktama karşı in vitro duyarlılık, YBB dışında gelişen infeksiyonlardan üretilen *P. aeruginosa* suşlarında %80 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur. YBB'de ise duyarlılık oranı ancak %30'dur ve bu birimde piperasilin-tazobaktamın ampirik kullanımı önerilemez. Benzer şekilde, *Acinetobacter* türlerinde de YBB infeksiyonları ile YBB dışı infeksiyonlar arasında çok belirgin bir dirençlilik farkı vardır.

Bu bulgulara dayanarak, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Antibiyotik Kontrol Komitesi, piperasilin-tazobaktamı, hastane formüllerine, ancak duyarlılık sonuçlarına dayanarak kullanılmaması için eklemiştir. Ampisilin-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam gibi -laktam/ -laktamaz inhibitörlerinin formüllere dahil edilmesi ve üçüncü kuşak sefalosporinlerle vankomisin kullanımının kısıtlanması, vankomisine dirençli enterokok infeksiyonlarının ve *Clostridium difficile* kolitinin önlenmesinde de etkili bir yöntem olarak gözükmektedir (12). Hastanemizde de bu formüller değişikliğinin sonuçları izlenecek ve direnç gelişimine etkisi tekrar değerlendirilecektir.

### Kaynaklar

- Sanders WE, Sanders CC. Piperacillin/tazobactam: a critical review of the evolving clinical literature. *Clin Infect Dis* 1996; 22:107-23
- Bryson HM, Brogden RN. Piperacillin/tazobactam: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1994; 47(3):506-35
- Lucet J-C, Chevret S, Decré D, Vanjak D, Macrez A, Bédos J-P, Wolff M, Regnier B. Outbreak of multiply resistant Enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis* 1996; 22:430-6
- Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 211-5
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16:128-40
- 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. *Am J Infect Control* 1992; 20:271-4
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing. Ninth Informational Supplement*. NCCLS Document M100-S9. Wayne, Pa: NCCLS, 1999
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. *JAMA* 1995; 274:639-45
- Sanders CV. Piperacillin/tazobactam in the treatment of community-acquired and nosocomial respiratory tract infections: a review. *Intensive Care Med* 1994; 20:521-6
- Anonymous. A reminder: piperacillin/ tazobactam is not for Pseudomonas. *Med Lett* 1994; 36(936): 101
- McLaughlin JC, Barry AL, Fuchs PC, Pfaller MA. In-vitro activity of five  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations against consecutive isolates of the Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:223-30
- Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996; 23:1020-5