

**GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN
ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERDE DUYARLILIKLARININ
İN-VİTRO İNCELENMESİ***

Dr. Ali Naki Ulusoy** Dr. Cumhuri Özkuyumcu*** Ersin Girişken****

Key words : In-vitro susceptibility, Antibiotics, Gram negative bacilli.
Anahtar terimler : In-vitro duyarlılık, Antibiyotikler, Gram negatif basil.

Cerrahi girişimlerden sonra ortaya çıkan lokal ve sistemik infeksiyonlar ile diğer hastane infeksiyonlarında Gram negatif bakteriler sıklıkla izole edilen bakterilerdir. Ayrıca son yıllarda bu infeksiyonlarda çoklu antibiyotik direnci olan bakterilerin sıklıkla karşımıza çıkması konuya yeni boyutlar kazandırmıştır.¹⁻⁸ Özellikle travma, şok ve majör cerrahi girişimler infeksiyona direnç mekanizmasını kırarak bu mikroorganizmaların daha kolay ve etkin bir şekilde gelişmesini sağlamaktadır.⁹⁻¹¹ Bu infeksiyonları meydana getiren bakteri türlerinin ve oranlarının, kullanılan antibiyotiklerin cinslerine göre değiştiği ve duyarlılıklarında da değişiklikler meydana geldiği görülmektedir.² Özellikle kültür ve antibiyotik hassasiyet testi yapılmaksızın antibiyotik kullanımı, meydana gelen infeksiyonlarda bakterilerin direncini artırmaktadır. Böylece antibiyotik duyarlılık paternide bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye farklılıklar göstermektedir.^{2,12,13} Bu nedenle her bölgenin antibiyotik duyarlılık paternlerinin sık sık incelenmesi gerekmektedir.

* Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Genel Cerrahi ve Bakteriyoloji-Enfeksiyon Anabilim Dalları Çalışmalarından.

** Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Doçenti.

*** Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

**** Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Biyolog.

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesinde 1986-1987 yıllarında çoğu cerrahi olmak üzere hastane infeksiyonlarından izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarını incelemek ve bunların duyarlılık oranlarını saptamak amacı ile yapılmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmada 1986-1987 yıllarında klinik örneklerden izole edilen toplam 1036 Gram negatif bakteri incelenmiştir. Antibiyotik hassasiyet testleri klasik disk difüzyon yöntemiyle usulüne uygun olarak yapılmıştır.¹⁴

Besi yeri olarak (Difco) ve standart antibiyotik diskler (Difco, Oxoid) kullanılmıştır. Sonuçlar standart tablolara uygun olarak duyarlı ve dirençli olarak değerlendirilmiştir.¹⁵ Çalışmada bakterilerin duyarlılıklarının incelendiği antibiyotikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bulgular

Çalışmada klinik örneklerden izole edilen 1036 Gram negatif bakteri cinsleri Tablo 2'de, Aminoglikozid grubu antibiyotiklerin in-vitro etkinlikleri Tablo 3'te, Sefalosporinlerin incelenen bakterilere etkinliği Tablo 4'te sunulmuştur.

Aminoglikozid grubu antibiyotikler arasında en etkili olan antibiyotiğin Amikacin olduğu görülmüş, bakterilerin ancak % 16'sı bu antibiyotiğe dirençli bulunmuştur. Netilmicin'in diğer üç aminoglikozide oranla daha etkili olduğu görülmüş, ancak Kanamicin, Tobramicin ve Gentamicin'e karşı çok yüksek oranda dirençlilik geliştiği görülmüştür. Bu dört antibiyotik için dirençlilik oranları sırasıyla % 33,3, % 78,3, % 65,5, % 64,5 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmada Gram negatif bakterilerin duyarlılıklarının incelendiği Sefalosporin grubu antibiyotikler arasında Cefotaxim bütün bakterilere diğer antibiyotiklerden daha etkili bulunmuştur. Cefotaxim'e bakterilerin % 66,3'ü duyarlı iken, Cefaperazon ve Cefazolin'e sırasıyla % 39,8'i ve % 8,1'i duyarlı bulunmuştur. En yüksek dirençlilik Cafazolin'e karşı saptanmış olup, bakterilerin % 91,9'u bu antibiyotiğe dirençli bulunmuştur.

Klinik örneklerden izole edilen Gram negatif bakterilerin % 39'unu Enterobacter, % 33'ünü E.coli, % 11'ini Proteus, % 12'sini Pseudomonas, % 3'ünü ise Klebsiella oluşturmuştur. Genel olarak bakteriler arasında E.coli'nin

hem aminoglikozid, hem de sefalosporin grubu antibiyotiklere diğerlerinden daha duyarlı olduğu, en dirençli bakterilerin ise Proteus ve P. aeruginosa olduğu görülmüştür.

Tartışma

Gram negatif bakteriler cerrahi yara ve diğer hastane infeksiyonlarında en önemli etkenlerdir. Stone¹⁶ cerrahi kliniklerde en sık olarak % 69 oranı ile gram negatif bakterilerin yara infeksiyonuna neden olduğunu göstermiştir. Gedikoğlu² tarafından yapılan bir araştırmada ise, yara infeksiyonlarında Gram negatif bakteri görülme oranı % 72 olarak bildirilmiştir. Bu infeksiyonları meydana getiren bakteri türlerinin ve oranlarının kullanılan antibiyotiklerin cinslerine göre değiştiği gibi, bu bakterilerin çoğu, zaman içinde antibiyotiklere dirençli hale gelmektedir. Buna ek olarak bakterilerin antibiyotik duyarlılık özellikleri bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye farklılıklar göstermektedir.^{2,12,13,18}

Bu çalışmada Gram negatif bakterilere etkili bazı aminoglikozid ve sefalosporin grubu antibiyotiklerin in-vitro etkinlikleri incelenmiştir. Aminoglikozidler içinde Amikacin, Sefalosporinler arasında Cefotaxim en etkili antibiyotikler olarak tespit edilmiştir.

Amikacin'in aminoglikozidler arasında gram negatif bakterilere en etkili antibiyotik olduğu bildirilmiştir.^{2,19-21} Bizim bulgularımızda bu çalışmalara uygunluk göstermektedir. Diğer aminoglikozidlere karşı görülen dirençliliğin aminoglikozid-modifiye eden enzimlerle, bunların lokal dağılımına bağlı olabileceği bildirilmiştir.²¹⁻²³

Sefalosporinler arasında en etkili olanının Cefotaxim olduğu görülmüştür. Bu antibiyotikğin özellikle Klebsiella'ya diğerlerinden daha etkili olduğu saptanmıştır. Buna karşılık Cefaperazon'a ve Cefazolin'e karşı oldukça yüksek dirençlilik bulunmuştur. Örneğin Cefazolin'e Pseudomonas'ların ancak % 1,6'sı hassas bulunmuştur. Kayseri Tıp Fakültesinde 1984 yılında yapılan benzer bir çalışmada E.coli Proteus, Klebsiella, Pseudomonas gibi bakterilerin Cefaperazon'a duyarlılık oranı ortalama % 69,8 olarak bulunmuştur.²⁴ Hacettepe Tıp Fakültesinde 1985 ve 1986 yıllarında yapılan iki ayrı çalışmaya göre aynı bakterilerin, aynı antibiyotiğe duyarlılıkları % 43,8 ve % 61,8 olarak tespit edilmiştir.² Ankara Tıp Fakültesinden 1988 yılında yayınlanan bir araştırmada aynı bakterilerin Cefoperazon ve Cefotaxim'e duyarlılıkları ise sırası ile % 30,5, % 55 olarak bulunmuştur.¹³ Bizim çalışmamızda ise bu oranlar Cefoperazon için % 39,9, Cefotaxim için % 72,6 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, gelişmiş ülkelerde yapılan araştırma so-

TABLO III

Aminoglikosid Antibiyotiklerin İn-Vitro Etkinlikleri

Bakteri	Suş sayısı	% Duyarlı				
		Tobramycın	Gentamicın	Kanamıcın	Netilmıcın	Amikacın
Enterobacter	406	26,4	28,8	19,7	79,2	61,2
E.coli	347	51,0	55,9	31,9	83,2	73,2
Proteus	122	20,5	13,9	11,5	92,2	60,8
Pseudomonas	125	28,0	20,8	8,8	91,9	64,2
Klebsiella	36	36,1	38,8	25,0	86,7	80,0
Toplam	1036	34,5	35,5	21,7	83,8	66,7

TABLO IV

Sefalosporinlerin İn-Vitro Etkinlikleri

Bakteri	Suş sayısı	% Duyarlı		
		Cefotaxime	Cefoperazone	Cefazoline
Enterobacter	406	50,2	31,5	7,1
E.coli	347	79,0	56,2	10,4
Proteus (İndol)	122	75,4	25,4	9,0
Pseudomonas	125	47,2	33,6	1,6
Klebsiella	36	88,9	44,4	16,7
Toplam	1036	66,3	39,8	8,1

Özet

Bu araştırmada, çoğu cerrahi olmak üzere, hastane infeksiyonlarından izole edilen gram-negativ bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları incelenmiştir. Bakterilerin % 83,8'i Amikacin'e, % 66,7'si Netilmicin'e, % 35,5'i Gentamicin'e, % 21,7'si Kanamicin'e duyarlı bulunmuştur. Cefotaxim bakterilerin % 66,3'ünü inhibe ederken, Cefaperazone bakterilerin % 39,8'ine, Cefazoline ise ancak % 8,1'ine etkili olmuştur.

SUMMARY

Investigation of in-vitro susceptibilities of Gram Negative bacilli to various antibiotics.

In this study antibiotic susceptibilities of gram negative bacilli, isolated mainly from surgical wounds and hospital infections to various antibiotics were evaluated. The percentage of these strains susceptible to Amikacin, Netilmicin, Gentamicin, Kanamicin were 3,8 %, 66,7 %, 35,5 %, and 21,7 % respectively. Cefotaxim inhibited 66,3 % of these bacilli, Cefaperazone effectiveness ratios was 39,8 % whereas Cefazoline sensitivity was only 8,1 %.

KAYNAKLAR

- 1 — Akalın H E, Akin S, Baykal M : Gram negative bakterilerde izolasyon ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *Antibiotika Monitor* 6:96, 1985.
- 2 — Akalın H E, Köksal İ, Kardeş T, Baykal M : Çeşitli antibiyotiklerin Gram negatif bakterilere in-vitro aktiviteleri. *Ankem Derg.* 1:79, 1987.
- 3 — Weissfeld A S : Nosocomial infections and Hospital Epidemiology. In Sonnenwirth AC, Jarett L. (ed.), *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*. 8th ed. The C.V. Mosby Co. St. Louis pp. 1971-77, 1980.
- 4 — Sanders C C, Sanders W E Jr : Microbial Resistance to newer generation B-Lactam antibiotics : Clinical and Labortary implication. *J Infect Dis.* 3:399-406, 1985.
- 5 — Kunin C M : The responsibility of the infections disease community for the optimal use of antimicrobial agents *J Infect Dis.* 151: 388-98, 1985.
- 6 — Cruse P J E, Foord R : A five year study of 23649 surgical wounds. *Arch Surg.* 107:206, 1973.
- 7 — Westwood J C N, Legace S, Mitchell M : Hospital acquired infection : Past and future impact and need for positive action. *Canad Med Assoc J.* 110: 769, 1974.
- 8 — Preheim L : Complicated urinary tract infections. *Am J Med.* 9 (Supp 12A): 62:1985.
- 9 — Han T : Post operative immunosuppression in patients with breast cancer. *Lancet* 1:742, 1972.
- 10 — Pizzo P A Young K C : Management of infections of the cancer patients In Devita V T Jr, Hellman Rosenberg S A (eds.) : *Cancer principles and Practice of Oncology.* pp. 1677, 1982.
- 11 — Rodriguez V, Bodey G P : Antibacterial therapy-special consideration in neutropenic patients. *Clin Hematol.* 5:347, 1976.
- 12 — Kettner M, Navaro J, Rydel Z : Occurrence of aminoglycoside modifying enzymes in resistant strains of Enterobacteria and Pseudomonas aeruginosa from several countries. *J Antimicrob Chemother.* 8:175, 1981.
- 13 — Willke A, Ertuğrul N, Tural D : İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen bazı Gram negatif bakterilerin üçüncü kuşak Sefalosporinlere duyarlılıklarının in-vitro saptanması. *İnfeksiyon Dergisi* 2(2):199-204, 1988.
- 14 — Washington J A : *Labarotory Procedure in Clinical Microbiology* Springer-verlag, New York, pp. 279-306, 1981.
- 15 — Sonnenwirth A C, Jaleth L (eds): *Grad wohl's Clinical Methods and Diagnosis*. In Matsen J M : *Antimicrobial succceptibility test*. Mosshy, Toronto, pp: 1937, 1982.

- 16 — Stone H H, Hester T R : Incisional and peritoneal infection after emergency celiotomy. *Ann Surg.* 177:669-78, 1973.
- 17 — Gedikoğlu S : Yara infeksiyonlarının bakteriyolojik olarak değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bült.* 20:59-66, 1986.
- 18 — Thornsberry C : Review of in-vitro activity of third generation cephalosporins and other newer beta-lactam antibiotics against clinically important bacteria *Am Med.* 9 (Supp 12A): 14, 1985.
- 19 — Moellering R C, Wennersten C, Kunz L J : Resistance to gentamicin tobramycin, and amikacin among clinical isolates of bacteria. *Am J Med.* 62:873, 1977.
- 20 — Betts R F, Valenti W M, Chapman S W et al : Five year surveillance of aminoglycoside usage in a university hospital. *Ann Intern Med.* 100: 219-22, 1984.
- 21 — Levine J F, Maslow M J, Leibowitz R E et al : Amikacin resistant Gram-negative bacilli: Correlation of occurrence with Amikacin use. *J Infect Dis.* 151: 295-300, 1985.
- 22 — Akalın H E, Lolans V : Comparison of enzyme mediated aminoglycoside resistance in gram-negative bacilli isolated in Turkey and the United States. *J Infect Dis.* 148:1128, 1983.
- 23 — Weinstein R A, Nathan C, Gruensfelder R et al : Endemic aminoglycoside resistance in gram-negative bacilli : epidemiology and mechanism. *J Infect Dis.* 141:338-45, 1980.
- 24 — Özbal Y, Fazlı Ş A, İrslan N : Cefaperazonun antibakteriyel etkisi. *Mikrobiyoloji Bült.* 18:154, 1984.
- 25 — Cleeland R Saures B S : Antibacterial activity of cephalosporin : A review. *Am J Med.* 9(Suppl 2A): 14, 1985.
- 26 — Akın A : Proteusların antibakteriyellere dirençliliğinin R plasmidleri ile ilişkisi. *Mikrobiol Bült.* 17:163-171, 1983.
- 27 — Yumul Ç, Uygur H : Diyarbakır'da ameliyat sonrası yara enfeksiyonlarına neden olan bakteriler. *Mikrobiol.* 12:203-8, 1980.
- 28 — Young L S, Meyer-Dudnik D V : Aminoglycosides in the treatment of bacteraemic infections in the immunocompromised host. *J Antimicrob Chemother (Suppl.A)* 8:121-132, 1981.
- 29 — Sabath L D, Simmons R L : Antimicrobial Agents. In Simmons R L, Howard R J (ed). *Surgical Infectious Disease.* Appleton-Century-Crofts, New York, pp. 359-415, 1982.