

Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesinden İzole Edilen Bakteri Türlerinin Meropenem Duyarlılığı

Velit HALİT*, Volkan SİNCİ*, Sedat KALAYCIOĞLU*, Dilek ERER*, Cumhuriyet SİVRİKOZ*, Işıl FİDAN**, Işın AKYAR**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnciraltı-İzmir

* Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

** Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Nozokomial bakteriler infeksiyonlar yatan hastalarda önemli bir morbidite nedenidir. Karbapenem grubundan yeni bir antibiyotik olan meropenem, bu tür infeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda; Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Yoğun Bakım ünitesi'nden izole edilen 75 bakteri suşunun in vitro meropenem duyarlılığı araştırılmıştır.

İlacın duyarlılığı Mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Meropenem için elde edilen MIC₅₀ ve MIC₉₀ değerleri *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., metisilin dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus*, metisilin dirençli ve duyarlı *Staphylococcus epidermidis* suşları için sırasıyla 4 ve 32 µg/ml; 4 ve 16 µg/ml; 16 ve 32 µg/ml; 4 ve 16 µg/ml; 16 ve 64 µg/ml; 2 ve 8 µg/ml şeklindedir. *P.aeruginosa* suşlarının 8'i (%72); *K.pneumoniae* suşlarının 17'si (%94), *Acinetobacter* spp.'nin 9'u (%70); metisilin dirençli *S.aureus* suşlarının 4'ü (%40); metisilin duyarlı *S.aureus* suşlarının 5'i (%63), metisilin dirençli *S.epidermidis* suşlarının 4'ü (%40); metisilin duyarlı *S.epidermidis* suşlarının 5'i (%100) meropeneme duyarlı bulunmuştur.

Meropenemin gram negatif bakterilerde ve metisiline duyarlı stafilokok suşlarında etkili olduğu ancak direnç problemi nedeniyle olguların dikkatle seçilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: meropenem, yoğun bakım ünitesi, mikrodilüsyon, nozokomial enfeksiyon

GKDC Dergisi 1999; 7: 21-24

Meropenem Sensitivity of Bacteria Isolated from thoracic and Cardiovascular Surgery Intensive Care Unit

Nosocomial bacterial infections are a major cause of morbidity in hospitalized patients. Meropenem, a new antibiotic from carbapenem group, is being used frequently the treatment of such infections. The activity of meropenem on 75 bacteria isolated from Thoracic and Cardiovascular surgery Intensive Care Unit. Investigation made by using "broth microdilution method".

The MIC₅₀ and MIC₉₀ values of meropenem for *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., methicillin resistant and sensitive *Staphylococcus aureus*, methicillin resistant and sensitive *Staphylococcus epidermidis* strains were found to be 4 and 32 µg/ml; 0.5 and 2 µg/ml; 4 and 16 µg/ml; 16 and 32 µg/ml; 4 and 16 µg/ml; 16 and 64 µg/ml; 2 and 8 µg/ml respectively. It has been detected that 8 strains of (72%) *P.aeruginosa*, 17 strains of (94%) *Acinetobacter* spp., 4 strains of (40%) methicillin resistant *S.aureus*, 5 strains of (63%) methicillin sensitive *S.aureus*, 4 strains of (40%) methicillin resistant *S.epidermidis*, 5 strains of (100%) methicillin sensitive *S.epidermidis* (100%) were sensitive to meropenem.

We think that Gram (-) bacteria and methicillin sensitive staphylococ species are sensitive to meropenem, but cases have to be chosen carefully because of the resistance problem

Key words: Meropenem, Intensive Care Unit, Microdilution, Nosocomial Infection

Giriş

Nozokomiyal bakteriyel infeksiyonlar, yatan hastaların özellikle de yoğun bakım ünitelerindeki hastaların en önemli morbidite nedenidir. Yoğun bakım ünitelerinde dirençli suşların varlığı ve yeni direnç gelişimi sorunu alternatif antibiyotik arayışını beraberinde getirmiştir. Bu amaçla kullanıma sunulan karbapenemler, nozokomiyal infeksiyonlar için gerçek bir monoterapi gücüne sahiptir (1,2).

Karbapenem grubu antibiyotikler, özellikle gram negatif bakterilere etki ederek, bakterinin sitoplazmik membranındaki proteinlerle etkileşime girmekte ve hücre duvar bileşiklerinin sentezini bozarak hücre ölümüne neden olmaktadır. Karbapenem grubuna ait β -laktam bir antibiyotik olan meropenem, tianemisinin bir dimetilkarbamol pirohidinil türevidir. Meropenem stabil bir farmakolojik yapıya sahiptir, renal dehidropeptidaza karşı imipenemden daha dirençlidir ve toksisitesi daha düşüktür (3,4,5,6).

Yoğun bakım ünitelerindeki direnç gelişiminin önemi göz önünde bulundurularak bu çalışmada, Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi'nden hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen bakterilerin meropeneme olan duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi'nden gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 75 bakteri çalışma kapsamına alındı. Suşlar nozokomiyal infeksiyonlardan izole edildi. Hastanın hastaneye yatışından veya hastaneden çıkışından 72 saat sonra ya da herhangi bir ameliyat sonrası gelişmiş infeksiyondan 72 saat sonra ortaya çıkan infeksiyonlar nozokomiyal infeksiyon olarak kabul edildi (1). Suşların 11'i *Pseudomonas aeruginosa*, 18'i *Klebsiella pneumoniae*, 13'ü *Acinetobacter spp.*, 18'i *Staphylococcus aureus*, 15'i *Staphylococcus epidermidis* idi. Suşların 27'si

trakeal aspirasyon mayi, 19'u yara, 14'ü kan, 6'sı idrar, 4'ü balgam, 3'ü peritoneal mayi, 2'si boğaz kültürü örneklerinden izole edildi.

Antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı. Bu yöntemle, suşların minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri National Committee Control Laboratory Standards (NCCLS) standartlarına uygun olarak belirendi (7). Mikrodilüsyon yönteminde, toz hammadde olarak sağlanan meropenemin $<0.5->256$ $\mu\text{g/ml}$ arasındaki konsantrasyonları kullanıldı. Mc Farland 0.5 bulanıklığındaki bakteri süspansiyonu 1/100 oranında sulandırılarak 5×10^5 CFU/ml yoğunlukta bakteri süspansiyonu elde edildi. Önceden $<0.5->256$ $\mu\text{g/ml}$ seri sulandırım yapılmış antibiyotik solüsyonu içeren kuyucuklara 50'şer μl bakteri süspansiyonu eklendi. Mikropleytlar 35 °C'de 16-20 saat inkübe edildi. Gözle üreme saptanmayan en düşük antibiyotik konsantrasyonu MIC olarak belirlendi. MIC değerleri ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ olan suşlar dirençli, 8 $\mu\text{g/ml}$ olanlar orta duyarlı, ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ olanlar duyarlı olarak kabul edildi.

Bulgular

İn vitro meropenem duyarlılıkları araştırılan toplam 75 bakteri suşunun MIC değerlerinin dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

Buna göre; meropenem için elde edilen MIC50 ve MIC90 değerleri *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, metisilin dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus*, metisilin dirençli ve duyarlı *Staphylococcus epidermidis* suşları için sırasıyla 4 ve 32 $\mu\text{g/ml}$; 0.5 ve 2 $\mu\text{g/ml}$; 4 ve 16 $\mu\text{g/ml}$; 16 ve 32 $\mu\text{g/ml}$; 4 ve 16 $\mu\text{g/ml}$; 16 ve 64 $\mu\text{g/ml}$; 2 ve 8 $\mu\text{g/ml}$; olarak tespit edilmiştir (Tablo 1).

Suşların meropenem duyarlılık oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre *P.aeruginosa* suşlarının 8'i (%72) duyarlı, 3'ü (%28) dirençli; *K.pneumoniae* suşlarının 17'si (%94) duyarlı, 1'i (%6) dirençli; *Acinetobacter spp.*'nin 9'u (%70) duyarlı, 4'ü (%30) dirençli; metisilin

dirençli *S.aureus* suşlarının 4'ü (%40) duyarlı, 6'sı (%60) dirençli; metisilin duyarlı *S.aureus* suşlarının 5'i (%63) duyarlı, 3'ü (%37) dirençli; metisilin dirençli *S.epidermidis* suşlarının 4'ü (%40) duyarlı, 6'sı (%60) dirençli; metisilin duyarlı *S.epidermidis* suşlarının 5'i (%100) duyarlı olarak bulunmuştur.

Tablo 1. Çalışılan suşların MIC, MIC₅₀ ve MIC₉₀ değerleri.

Çalışılan bakteri	Suş sayısı	MIC aralıkları (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>P. aeruginosa</i>	11	<0.5-128	4	32
<i>K. pneumoniae</i>	18	<0.5->256	0.5	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	13	<0.5-32	4	16
MRSA	10	<0.5-64	16	32
MSSA	8	<0.5-16	4	16
MRSE	10	<0.5-64	16	64
MSSE	5	<0.5-8	2	8

MRSA: Metisilin dirençli stafilokokus aureus

MSSA: Metisilin duyarlı stafilokokus aureus

MRSE: Metisilin dirençli stafilokokus epidermidis

MSSE: Metisilin duyarlı stafilokokus epidermidis

Tablo 2. Çalışılan suşların meropenem duyarlılıkları.

Bakteri	Duyarlı	Dirençli
<i>P. aeruginosa</i> (n:11)	8 (%72)	3 (%28)
<i>K. pneumoniae</i> (n:18)	17 (%94)	1 (%6)
<i>Acinetobacter</i> spp. (n:13)	9 (%70)	4 (%30)
MRSA (n:10)	4 (%40)	6 (%60)
MSSA (n:8)	5 (%63)	3 (%37)
MRSE (n:10)	4 (%40)	6 (%60)
MSSE (n:5)	5 (%100)	0 (%0)

Tartışma

Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen bakteri suşları daha yüksek antibiyotik direnci göstermektedirler. Son yıllarda kullanıma giren meropenem bu tür suşların tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır. Meropenem, Enterobacteriaceae ve *P.aeruginosa*'ya karşı imipenemden daha aktiftir. Oysa imipenem, bazı Gram (+) koklara karşı daha yüksek aktivite gösterir. İmipeneme yapısal olarak benzeyen meropenem C1'deki bir metil grubu ve C2'deki

bir yan zincirle farklılık gösterir (8). Ayrıca meropenem, insan böbrek tubulus hücrelerindeki çinko metalloenzim özelliğindeki dihidropeptidaz-1 enzimine imipenemden farklı olarak dirençlidir (9). Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda oluşan enfeksiyonlardan en sık gözlenen olan pnömonilerde meropenem imipenemden daha etkilidir (1).

Yücesoy ve ark. yaptıkları çalışmada meropenem duyarlılıklarını *K.pneumoniae*'de %82, *P.aeruginosa*'da %80, MRSA'da %27.5, MSSA'da %76 olarak bildirmişlerdir (3). Daryl ve ark. yaptıkları çalışmada ise meropenem duyarlılığı *P.aeruginosa*'da %97., *K.pneumoniae*'da %100 olarak bildirilmiştir (10). Jones ve ark. meropenemin *Enterobacter*, *P.aeruginosa* ve stafilokok suşlarında etkili olduğunu göstermiştir (11).

Çalışmamızda, *P.aeruginosa* suşlarının %72'si, *K.pneumoniae* suşlarının %94'ü, *Acinetobacter* suşlarının %70'i, MRSA suşlarının %40'ı, MSSA suşlarının %63'ü, MRSE suşlarının %40'ı, MSSE suşlarının %100'ü meropeneme duyarlı olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar meropenemin Gram (-) bakterilerde ve metisiline duyarlı stafilokok suşlarında etkili olduğunu göstermektedir. Duyarlılık oranlarımız yukarıdaki çalışmalarla uyumludur. Ancak, direnç oranlarının bazı suşlar için yüksek bulunmuş olmasının nedeni, bakterilerin yüksek direnç gösteren nozokomiyal enfeksiyonlardan izole edilmesi olabilir.

Yapılan çalışmalarda MRSA suşlarında meropenem direncinin MSSA suşlarına oranla daha fazla olduğu belirlenmiştir. Koç ve ark (12) MRSA suşlarında meropenem duyarlılığının %30, MSSA suşlarında ise %97 olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, MRSA suşlarında duyarlılık %40, MSSA suşlarında %63 olarak bulundu. Bizim çalışmamızdaki duyarlılık oranları bu çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda bakteri suşları için elde ettiğimiz MIC₅₀ ve MIC₉₀ değerleri Tablo 2'de göste-

rilmiştir. Çeşitli çalışmalarda *K.pneumoniae* için elde edilen MIC90 değerleri 0.25, 1 ve 16 µg/ml (3,10,13), *P.aeruginosa* için elde edilen MIC50 değerleri 0.12, 1.8 µg/ml (3,10,14), MRSA için elde edilen MIC50 değerleri 32 µg/ml (3) şeklindedir. Çalışmamızdaki MIC50 ve MIC90 değerleri bu literatürdeki değerlerle paralellik göstermektedir.

Bu sonuçlar meropenemin gram negatif bakterilerde etkili olduğunu göstermektedir. Özellikle çoklu direncin söz konusu olduğu infeksiyonlarda meropenem güvenle kullanılabilir bir antibiyotiktir. Anca kullanıma başlamadan önce mutlaka antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının beklenmesi gerekmektedir. Ayrıca, yaygın kullanıma bağlı olarak ileride direnç oranlarının daha da çok artacağı göz önünde bulundurularak diğer alternatiflerin de gözden geçirilip daha seçici davranılması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar

1. Garau J, Blanquer J, Cobo L, et al. Prospective, randomised, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997, 16: 789-796.
2. Wise R, Ashby JP, Andrews JM. The antibacterial activity of meropenem in combination with gentamicin or vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1989, 24 (Suppl. A): 233-238.
3. Yücesoy M, Yuluğ N. Meropenem'in bazı Gram negatif ve pozitif bakteriler üzerine in vitro etkisi. *Mikrobiyol Bül* 1997, 31: 245-251.
4. Chambers JF, Neu HC. Other β-lactam antibiotics, p: 264-272. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (ed), *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 1995, 4th ed. Churchill Livingstone, New York.
5. Visser MR, Hoepelman IM, Beumer H, et al. Comparative in vitro antibacterial activity of the new carbapenem meropenem. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989, 8: 1061-1064.
6. Ferrara A, Grassi G, Grassi FA, et al. Bactericidal activity of meropenem and interactions with other antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1989, 24 (Suppl. A): 239-250.
7. NCCLS: National Committee Control laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. 1997: M7/A3.
8. Sumita Y, Innoue M, Mitsuhashi S. In vitro antimicrobial activity and beta-lactamase stability of the new carbapenem SM-7338. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993, 8: 908-911.
9. Moellering RC, Eliopoulos GM, Sentochnik DE. The Carbapenems: new broad spectrum beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1989, 24 (Suppl. A): 1-7.
10. Hoban DJ, Jones RN, Yamane N, et al. In vitro activity of three carbapenem antibiotics. *Diagn. Microbiol Infect Dis* 1993, 17: 299-305.
11. Jones RN, Alridge KE, Allen SDT, et al. Multicenter in vitro evaluation of SM 7338, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 1989, 33: 562.
12. Koç AN, Evrensel N, Kaymakçı G, et al. *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnci, meropenem ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık. *ANKEM Derg* 1996, 10 (No. 4): 433-437.
13. Kocabeyoğlu Ö, Koşan E, Diler M, et al. Meropenemin Gram-negatif bakteriler üzerine etkinliğinin imipenemle karşılaştırmalı araştırılması. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Program ve Özet Kitabı: 229.
14. Clarke AM, Zemcov SJV: In vitro activity of meropenem against clinical isolates obtained in Canada. *J Antimicrob Chemother* 1989, 24 (Suppl. A): 47-55.

Yazışma adresi: Dr. Volkan SİNCİ
Turan Güneş Bulvarı Korman Sitesi II.
Blok No: 51 B/10
06450 Yıldız-ANKARA
Tel: 0 312 441 04 09
