

1998-2001 YILLARI ARASINDA İZOLE EDİLEN *PROTEUS MIRABILIS* SUŞLARINDA GÖZLENEN DİRENÇ PATERNLERİNİN İRDELENMESİ

Mustafa BERKTAŞ, Hanifi KÖRKOCA, İ. Hakkı ÇİFTÇİ, Hamza BOZKURT,
Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU, Nihat KUTLUAY

ÖZET

Çalışmada 1998-2001 yılları arasındaki dört yıllık süreçte laboratuvarımıza gönderilen klinik örneklerden izole edilen *Proteus mirabilis* suşlarının yıllara göre izlediği direnç paterninin irdelenmesi amaçlanmıştır. Bu süre içinde laboratuvarımıza gönderilen klinik örneklerden toplam 493 *P.mirabilis* suşu izole edilmiştir.

Çalışma sonucunda *P.mirabilis* suşlarına en etkili antibiyotiklerin siprofloksasin (% 94), gentamisin (% 88), sefotaksim (% 83) ve amikasin (% 82) olduğu, en çok direnç geliştirdikleri antibiyotiklerin ise sulfisoksazol (% 92), trimetoprim (% 77), ampisilin (% 64) ve trimetoprim-sulfametoksazol (% 64) olduğu tespit edilmiş, yıllara göre direnç paternlerinde ise anlamlı bir farklılık gelişmediği saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: *Proteus mirabilis*, antibiyotik direnci

SUMMARY

An investigation on resistance patterns of Proteus mirabilis strains isolated from clinical specimens between 1998 and 2001.

To evaluate the resistance patterns of *Proteus mirabilis* strains isolated from clinical samples sent to our laboratory between the years 1998-2001 was intended. Within this period, a total of 493 *P.mirabilis* strains were isolated from the clinical specimens.

The most effective antibiotics to *P.mirabilis* strains were found to be ciprofloxacin (94 %), gentamicin (88 %), cefoxatime (83 %) and amikacin (82 %). Highest resistance rates were found for sulfisoxazole (92 %), trimethoprim (77 %), ampicillin (64 %) and trimethoprim-sulfamethoxazole (64 %). No statistically significant difference was found in the susceptibility patterns according to years.

Key words: *Proteus mirabilis*, antibiotic resistance

GİRİŞ

Proteus cinsindeki bakteriler pleomorfik, Gram negatif, sporsuz, kapsülsüz ve çok hareketli bakteriler olup barsak florasında yer alan *Enterobacteriaceae* familyası üyesi bakterilerin genel özelliklerini gösterirler. Genel olarak insan barsak florasında, lağım sularında, kokmuş organik maddelerde ve kirli sularda bulunur. *Proteae* kabilesi içinde *Proteus mirabilis*, *P.vulgaris* ve *P.penneri* türleri bulunmaktadır (10).

Özellikle hastanelerde sağaltılan ve ameliyat edilen hastalarda başta üriner sistem infeksiyonları olmak üzere önemli klinik infeksiyonlara sebep olurlar ve konakçıdan eradikasyonları güçtür. Bu kişilerde endojen ya da eksojen yolla infekte olan kateterler veya enstrümantasyon ile assendan infeksiyon şeklinde gelişir. Hastane dışı idrar yolu infeksiyonları ise daha çok diabetli ya da idrar yollarında anomali bulunan ve taşlı kişilerde gözlenir. Ayrıca yenidoğanlarda gözlenen ve göbek kordonunun infeksiyonundan kaynaklanan sep-

sis ve menenjitlerde de etken olarak izole edilebilmektedir (1,4).

Proteus cinsinde yer alan bakterilerde antibiyotiklere direnç gelişimi önemli bir klinik sorundur. Bu bakterilerle gelişen infeksiyonların sağaltımında gentamisin ve amikasin gibi aminoglikozidler, geniş spektrumlu beta-laktamlar ile kinolonlar kullanılmaktadır. Ancak antibiyotiklere duyarlılık durumları farklılık gösterdiğinden antibiyotiklerin duyarlılık testleri yapıldıktan sonra kullanılması uygundur (14).

Bu etkenlerin önemli infeksiyonlara neden olmaları, antimikrobiyal duyarlılıklarının ortaya konulmasını da önemli kılmaktadır. Bu çalışmayla, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Hastanesi'nde 1998-2001 yıllarını kapsayan dört yıllık süreçte izole edilen *P.mirabilis* suşlarının klinik örneklere dağılımları ve antimikrobiyal duyarlılıklarının ortaya konularak, direnç artışının olup olmadığının tespiti amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın materyalini 1998-2001 yılları arasındaki dört yıllık sürede laboratuvara gönderilen klinik örnekler oluşturmuştur. Bu örnekler klasik kültür yöntemleri uygulanarak, izole edilen şüpheli kolonilerin kesin identifikasyonu

ve antimikrobiyal duyarlılıklarının ortaya konulmasında Sceptor Gram-negatif ID panellerden (Becton Dickinson-USA) yararlanılmıştır.

BULGULAR

1998-2001 yılları arasındaki dört yıllık dönemde klinik örneklerden toplam 493 adet *P.mirabilis* suşu izole ve identifiye edilmiştir. *P.mirabilis* suşlarının izole edildiği klinik örnekler ve gönderildikleri kliniklere göre dağılımı tablo 1'de, antimikrobiyal ajanlara duyarlılıkları ise tablo 2'de verilmiştir.

P.mirabilis izole edilen örneklerin gönderildiği klinikler arasında en sık olarak Pediatri KBB, Acil Servis, Kadın Doğum, Üroloji ve İnfeksiyon Hastalıkları servislerinin bulun-

duğu gözlenmektedir. Diğer yönden *P.mirabilis* suşlarının en sık idrar, yara, kan ve vagen örneklerinden izole edildikleri tespit edilmiştir.

P.mirabilis suşlarına karşı en etkili antimikrobiyal ajanların siprofloksasin (% 94), gentamisin (% 88), imipenem (% 83), sefotaksim (% 83) ve amikasin (% 82) olduğu, *P.mirabilis* suşlarının en çok direnç geliştirdikleri ajanların ise sulfisoksazol (% 92), trimetoprim (% 77), ampisilin (% 64) ve trimetoprim-sulfametoksazol (% 64) olduğu gözlenmiştir.

Tablo 1. *Proteus mirabilis* suşlarının izole edildiği örnekler ve servislere göre dağılımı.

Örnekler	Suş sayısı	%	Servisler	Suş sayısı	%
İdrar	390	79.1	Pediatri	318	64.5
Kulak	45	9.1	KBB	36	7.3
Yara	16	3.3	Acil-Erişkin	22	4.5
Kan	9	1.9	Kadın Doğum	19	3.8
Vajen	8	1.6	Üroloji	17	3.5
Balgam	6	1.2	İnfeksiyon	17	3.5
Drenaj sıvısı	5	1.0	İç Hastalıkları	8	1.6
Göbek	4	0.8	Ortopedi ve Trav.	7	1.4
Sperma	3	0.6	Acil-Pediatri	7	1.4
Burun	3	0.6	Dermatoloji	5	1.0
Konjunktiva	1	0.2	Genel Cerrahi	5	1.0
BOS	1	0.2	FTR	4	0.8
Kemik iliği	1	0.2	Göğüs Hastalıkları	3	0.6
Üretra	1	0.2	Diğerleri	25	5.1
Toplam	493	100	Toplam	493	100

Tablo 2. *Proteus mirabilis* suşlarının yıllara göre antimikrobiyal duyarlılık paternleri.

Antibiyotik	1998		1999		2000		2001		Toplam	
	D/N	(%)	D/N	(%)	D/N	(%)	D/N	(%)	D/N	(%)
Siprofloksasin	115/123	(93)	150/161	(93)	132/137	(96)	45/47	(96)	442/468	(94)
Gentamisin	110/112	(90)	136/156	(87)	106/124	(85)	58/65	(89)	410/467	(88)
Sefotaksim	93/123	(76)	142/165	(86)	103/122	(84)	45/52	(87)	383/462	(83)
Amikasin	94/123	(76)	135/147	(92)	100/135	(74)	38/44	(86)	367/449	(82)
Norfloksasin	96/122	(79)	85/120	(71)	59/83	(71)	29/37	(78)	269/362	(74)
Sefuroksim	61/22	(50)	86/133	(65)	72/107	(67)	27/37	(73)	246/399	(62)
Amoksisilin-klavulanat	63/122	(52)	78/127	(61)	70/108	(65)	25/39	(64)	236/396	(60)
Piperasilin	15/29	(52)	65/125	(52)	30/45	(67)	15/24	(63)	125/223	(56)
Sefazolin	48/122	(39)	64/121	(53)	41/84	(49)	24/36	(67)	177/363	(49)
Trim-sulfametoksazol	38/123	(31)	58/160	(36)	39/102	(38)	16/39	(41)	151/424	(36)
Ampisilin	40/122	(33)	46/122	(38)	35/98	(36)	15/39	(38)	136/381	(36)
Sulfisoksazol	11/94	(12)	2/40	(5)	2/50	(4)	1/17	(5.8)	16/201	(8)

D:duyarlı suş sayısı, N: test edilen suş sayısı, %: duyarlı suşların oranı.

TARTIŞMA

P.mirabilis üriner yol infeksiyonlarında ikinci önemli etken olup, ayrıca nozokomiyal infeksiyonların önemli nedenlerinden biridir (13).

P.mirabilis suşları nitrofurantoin ve tetrasikline doğal olarak dirençlidir. Ampisilin, amoksisilin, piperasilin, sefazolin, sefoksitin, sefuroksim, sefotaksim, seftazidim, seftriakson, seftizoksım, sefepim, amikasin, gentamisin, tobramisin, imipenem, siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazole ise genellikle duyarlı oldukları bildirilmektedir (6,12,16,17).

Diğer ülkelerde yapılan çalışmalardan; Burke ve ark. (2) olağandışı bir salgında, yenidoğanlarda bakteriyemi ve menenjitten sorumlu *P.mirabilis* suşunun tetrasikline duyarlı olduğunu, Chow ve ark. (3) ise, bir *P.mirabilis* salgınında ampisilin, sefalotin, tetrasiklin, kloramfenikol, karbenisilin, kolistin, trimetoprim-sulfametoksazol, streptomisin ve aminoglikozidlere direnç saptadıklarını bildirmişlerdir. Thomson ve ark. (15), üriner sistem infeksiyonuna yol açan patojenlerin direnç durumlarıyla ilgili olarak yaptıkları bir çalışmada, siprofloksasinin sınırsız bir şekilde kullanıldığı hastanelerde bu ajana karşı yüksek seviyede direnç geliştiğini bildirmişlerdir.

Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalarda ise; Oğuz ve ark. (11) izole ettikleri *Proteus* suşlarının sefotaksime % 53, gentamisine % 57, amikasin % 67, ofloksasine % 74 oranında duyarlı olduklarını, Kocabeyoğlu ve ark. (8) mikrodilüsyon yöntemi ile imipenemin etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada *Proteus* suşlarının % 75'ini duyarlı, % 25'ini orta duyarlı olarak tespit etmişler ve imipeneme dirençli suş bulunmadığını bildirmişlerdir. Efe İris ve ark. (5) *P.mirabilis* suşlarına en etkili antibiyotiklerin amikasin, sefepim, imipe-

nem, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin, ofloksasin, seftriakson ve seftazidim olduğunu, trimetoprim-sulfametoksazol, ampisilin-sulbaktam, karbenisilin ve kloramfenikole yüksek oranda direnç tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Diğer benzer çalışmalardan Kocazeybek ve ark. (9) izole ettikleri *Proteus* suşlarının ofloksasin, norfloksasin ve levofloksasine % 100, siprofloksasine % 90, pefloksasine ise % 79 oranında duyarlı olduğunu, Kaygusuz ve ark. (7) ise idrar örneklerinden izole ettikleri *Proteus* suşlarının tamamının imipenem, netilmisin, siprofloksasin ve ofloksasine duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir. Yegane Tosun ve Demiral (18)'in yaptığı bir çalışmada, çocuklardan izole edilen *Proteus* suşlarının % 93'ünün tikarsilin-klavulanata duyarlı, % 7'sinin ise dirençli olduğu bildirilmiştir.

Yapılan bu çalışmada, dört yıllık süre zarfında (1998-2001) *P.mirabilis* suşlarında, antimikrobiyal ajanlara karşı önemli bir direnç artışı gözlenmemiştir. Bununla birlikte ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazole direnç (3), imipenem (5,7,8), siprofloksasin (5,7,9), amikasin, seftriakson ve seftazidime (5) yüksek oranda duyarlılık yönüyle daha önce yapılan bazı çalışmalarla uyum tespit edilmiştir.

Özellikle çocuklarda idrar yolu infeksiyonları ve bu infeksiyonlara yönelik tedavi uygulamaları önemli bir sorundur. Bu çalışmada da *P.mirabilis* suşlarının çoğunun pediatri polikliniğinden gönderilen idrar örneklerinden izole edilmiş olması bu gerçeği yansıtmaktadır. Ayrıca bu etkenlerin nozokomiyal infeksiyonlar gibi önemli infeksiyonlara neden olması, bölgemizden izole edilen *P.mirabilis* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının ortaya konulmasını önemli kılmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Bilgehan H: *Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları*, 9. baskı, s. 70, Fakülteler Kitabevi, İzmir (1996).
- 2- Burke JP, Ingall D, Klein JO, Gezon HM, Finland M: *Proteus mirabilis* infections in a hospital nursery traced to a human carrier, *N Engl J Med* 284:115 (1971).
- 3- Chow AW, Taylor PR, Yoshikawa TT, Guze LB: A nosocomial outbreak of infections due to multiply resistant *Proteus mirabilis*: role of intestinal colonization as major reservoir, *J Infect Dis* 139:621 (1979).
- 4- DeChamps C, Bonnet R, Sirot D, Chanal C, Sirot J: Clinical relevance of *Proteus mirabilis* in hospital patients: a 2-year survey, *J Antimicrob Chemother* 45:537 (2000).
- 5- Efe İris N, Dinç E, Şimşek F, Kepekçi P, Yıldırım T: Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranları, *ANKEM Derg* 16:109 (2002).
- 6- Fuchs PC, Barry AL, Brown SD: Survey of antimicrobial activity of four commonly used third generation cephalosporins tested against recent bacterial isolates from ten American medical centers, and assessment of disk diffusion test performance. AST Surveillance Group, *Diagn Microbiol Infect Dis* 24:213 (1996).
- 7- Kaygusuz S, Apan T, Kılıç D: İdrar yolu infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 15:165 (2002).
- 8- Kocabeyoğlu Ö, Koşan E, Birinci İ, Kanmaz M, Yılmaz M: İmipenemin çeşitli bakteri suşlarına etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılması, *ANKEM Derg* 8:36 (1994).
- 9- Kocazeybek B, Ayyıldız A, Küçükateş E, Gülsoy Ö, Çakan H, Ordu A: Nozokomiyal infeksiyon etkeni Gram negatif çomaklara kinolon grubu beş antibiyotiğin in-vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 15:103 (2001).

- 10- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC Jr: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5. baskı, s. 171, Lippincott, Philadelphia (1997).
- 11- Oğuz A, (Karadayı) Ergin H, Tamkan AA, Öcal Ş, İçağasıoğlu A: Çeşitli muayene maddelerinden izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 5:22 (1991).
- 12- Ronald AR: Urethritis and cystitis, "Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR (eds): *Infectious Disease: A Treatise of Infectious Processes*, 5. baskı" kitabında s. 564, Lippincott, Philadelphia (1994).
- 13- Rozalski A, Sidorczyk Z, Kotelko K: Potential virulence factors of *Proteus* bacilli, *Microbiol Mol Biol Rev* 61:65 (1997).
- 14- Sanders CC, Sanders WE: Beta-lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact, *Clin Infect Dis* 15:824 (1992).
- 15- Thomson KS, Sanders WE, Sanders CC: USA resistance patterns among UTI pathogens, *J Antimicrob Chemother* 33 (Suppl A):9 (1994).
- 16- Thornsberry C, Yee YC: Comparative activity of eight antimicrobial agents against clinical bacterial isolates from the United States, measured by two methods, *Am J Med* 100 (Suppl 6A):26S (1996).
- 17- Yao JDC, Moellering RC Jr: Antibacterial agents, "Murray PR et al (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 7. baskı" kitabında s. 1474, ASM, Washington, DC (1999).
- 18- Yegane Tosun S, Demiral M: Çocuklardan izole edilen Gram negatif çomaklarda tikarsilin/klavulanat duyarlılığı, *ANKEM Derg* 15:740 (2001).