

# ALT SOLUNUM YOLU ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN PSEUDOMONAS AERUGINOSA DİRENÇ PROFİLİNİN İNCELENMESİ

## Investigation of Resistance Profile of Pseudomonas Aeruginosa Isolated from Lower Respiratory Tract Samples

Bahar Akgün KARAPINAR<sup>1</sup>, Cihan YEŞİLOĞLU<sup>1</sup>, Mehmet Akif DURMUŞ<sup>1</sup>, Onur TOSUN<sup>1</sup>, Nezahat GÜRLER<sup>1</sup>, Çiğdem KAYACAN<sup>2</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Pseudomonas aeruginosa hastane enfeksiyonlarına neden olması ve antibiyotiklere direnci ile mortalite ve morbiditeyi yüksek oranda etkilemektedir. Bu çalışmada alt solunum yolu örneklerinden izole edilen P. aeruginosa'nın antibiyotik direnç profili incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntemler:** Haziran 2016-Eylül 2017 tarihleri arasında gelen alt solunum yolu örneklerinin kültürü yapılmış ve bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ile, antibiyotik duyarlılık testi ise European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing önerilerine göre yapılmıştır.

**Bulgular:** Laboratuvarımızda 5.367 alt solunum yolu örneği incelenmiştir. Toplam 185 hastadan (%70'i Göğüs Hastalıkları, %2'si Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi hastası) 378 (%7) P. aeruginosa suşu izole edilmiştir. En yüksek antibiyotik direnç oranı %33 ile imipeneme, sonrasında %25 ile meropeneme ait bulunmuştur.

**Sonuç:** Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde izole edilen P. aeruginosa direnç oranlarına ait farklı veriler olduğu görülmüştür. Buna çalışmaların planlanmasındaki farklılıklar, antibiyotik kullanım politikaları ve tekrar eden hasta örneklerinin istatistiksel verilerden çıkarılmaması gibi durumların neden olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde yayınlanan bir meta-analiz çalışmasında son 11 yılda gözlenen P. aeruginosa direnç profili incelenmiş, antibiyotiklere direncin azalmakta olduğuna dikkat çekilmiştir. Bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda bu çalışmada karbapenemler hariç tüm antibiyotik gruplarında ülke genelinde direnç oranlarının geçmiş yıllara kıyasla daha düşük düzeyde olduğu görülmüştür. Karbapenem grubunda mevcut direnç artışı ve diğer gruplarda olan azalmaların daha iyi ortaya konulabilmesi ve genellenebilmesi için ülke genelinde geniş kapsamlı, çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Alt Solunum Yolu; Pseudomonas aeruginosa; Antibiyotik Direnci

### ABSTRACT

**Objective:** Pseudomonas aeruginosa has a high rate of mortality and morbidity due to hospital infections and resistance to antibiotics. In this study, antibiotic resistance profile of P. aeruginosa isolated from lower respiratory tract samples was investigated.

**Material and Methods:** Lower respiratory tract samples from June 2016 to September 2017 were cultured and identification was made by conventional methods and antibiotic susceptibility testing was performed according to the recommendations of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

**Results:** Totally 5.367 lower respiratory tract samples were examined. 378 (7%) P. aeruginosa were isolated from 185 patients (70% of them were Pulmonary Diseases section and 2% of them were Pediatric Intensive Care Unit patients). Among the antibiotics tested, the highest resistance rate was found as 33 % against imipenem and 25 % against meropenem.

**Conclusion:** When the studies conducted in our country were examined, it was seen that there are different data on the resistance rates of P. aeruginosa isolated. This is thought to be caused by differences in planning of trials, antibiotic use policies, and the inability to extract repetitive patient samples from statistical data. In our country a meta-analysis study examined the resistance profile of P. aeruginosa in the last 11 years and it was noted that the resistance to antibiotics was decreasing. When this information is taken into consideration, the resistance rates in all antibiotic groups except carbapenems were lower in the country compared to previous years. It is thought that it is useful to conduct extensive studies throughout the country in order to better identify and generalize the increases in the carbapenem resistance and decreases in other groups.

**Keywords:** Lower Respiratory Tract; Pseudomonas aeruginosa; Antibiotic Resistance

<sup>1</sup>Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

<sup>2</sup>Istanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

Bahar Akgün KARAPINAR, Öğr. Gör. Dr.  
(0000-0002-3470-5346)

Cihan YEŞİLOĞLU, Uzm. Dr.  
(0000-0002-1972-2738)

Mehmet Akif DURMUŞ, Uzm. Dr.  
(0000-0002-3637-6451)

Onur TOSUN, Uzm. Dr.  
(0000-0001-7809-2783)

Nezahat GÜRLER, Prof. Dr.  
(0000-0002-1134-658X)

Çiğdem KAYACAN, Prof. Dr.  
(0000-0002-2727-7048)

### İletişim:

Öğr.Gör.Dr. Bahar Akgün KARAPINAR,  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Binası 1.Kat Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Çapa/Fatih/İstanbul

Telefon: 02124142000

e-mail: akgund@istanbul.edu.com.tr

Geliş tarihi/Received: 26.07.2019

Kabul tarihi/Accepted: 02.05.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.596787

Bozok Tıp Derg 2020;10(3):48-52

Bozok Med J 2020; 10(3):48-52

## GİRİŞ

*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonadaceae* ailesine üye Gram negatif bir çomak olup özellikle hastane enfeksiyonlarına sebep olan önemli bir bakteridir. Enfeksiyonlarının gelişmesinde nütropeni gibi immün yetmezlikler, kistik fibroz hastalığına sahip olma, yanık oluşması ve vücutta çeşitli yabancı cisim yerleşimleri risk faktörü olarak saptanırken; *P. aeruginosa* toplum ve hastane kaynaklı pnömoniler, hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları ve kistik fibrozlu hastalarda kronik akciğer enfeksiyonlarına yol açmaktadır (1).

*Pseudomonas aeruginosa*'nın antibiyotik direnç mekanizmaları arasında

Aminoglikozidler, kinolonlar, beta-laktamlar ve polimiksinlere intrinsek direnç; imipenemaz (IMP), Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -laktamaz (VIM), Sao Paulo metallo- $\beta$ -laktamaz (SPM), New Delhi metallo- $\beta$ -laktamaz (NDM) vb. genlerinin geçişi ve mutasyonları ile kazanılmış direnç ve adaptif (biofilm oluşumu gibi) direnç bulunmaktadır (2). Giderek artan antibiyotik direnç oranları morbidite ve mortaliteyi yüksek oranda etkilemektedir.

Ampirik tedavide; penisilinler, penisilin/ beta laktamaz inhibitörlü ajanlar, sefalosporinler, karbapenemler monoterapide kullanılırken, bu antibiyotikler kinolon veya aminoglikozidlerle kombine olarak da kullanılmaktadır (3).

Bu çalışmada, laboratuvarımıza gönderilen alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç profili incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmada Haziran 2016- Eylül 2017 tarihleri arasında laboratuvarımıza kültür antibiyogram testi için gönderilen alt solunum yolu örnekleri retrospektif olarak incelenmiştir. Gram boyama ile mikroskopik olarak incelenen örnekler, %5 koyun kanlı agar (Becton Dickinson, USA), çikolatamsı agar (Oxoid, England) ve MacConkey agar (Oxoid, England) besiyerlerine ekilmiş, 24-48 saat 35°C'de aerop ortamda inkübe edilmiştir. Takip edilen rehber doğrultusunda *Pseudomonas aeruginosa* için herhangi bir sayıda olan koloni için tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri yapılmıştır. Üreyen bakterilerin identifikasyonu klasik

yöntemler ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testi European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerilerine göre disk difüzyon testi ile yapılmıştır (4). Çalışma döneminde bazı suşlar için tüm antibiyotikler denenememiş ve direnç yüzdelerinin hesaplanmasında bu durum göz önünde tutulmuştur. Bir hastadan aynı gün ve ardışık günlerde gönderilen örnekler çalışmaya dahil edilmemiştir.

## BULGULAR

Laboratuvarımıza kültür antibiyogram testi için gelen ve toplam sayısı 5.367 olan bronkoalveolar lavaj, bronkoskopik aspirasyon, balgam ve açlık mide suyu örneklerinden 378 (%7) *Pseudomonas aeruginosa* izole edilmiş ve bu üremelerin toplam 185 hastaya ait olduğu tespit edilmiştir. Hastaların en az %70'inin Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne başvuran, konsülte edilen veya Göğüs Hastalıkları bölümünce takip edilen hastalar olduğu; az sayıda hasta olmasına rağmen (%2) tespit edilen üremelerin %10'unun Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nden gelen örneklerden izole edildiği saptanmıştır. İzole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılık testi sonuçları tabloda verilmiş olup, yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinin %25'inin bir aydan daha kısa aralıklarla gelen örneklerden izole edilen bakteriler olduğu görülmüştür (Tablo 1).

**Tablo 1.** *Pseudomonas aeruginosa* antibiyotik duyarlılık oranları (%).

Antibiyotik	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Meropenem	74	1	25
İmipenem	66	1	33
Amikasin	85	3	12
Gentamisin	80	2	18
Tobramisin	87	1	12
Piperasilin	84	3	13
Piperasilin-Tazobaktam	87	3	10
Seftazidim	86	1	13
Sefepim	88	4	8
Siprofloksasin	87	2	11

## TARTIŞMA

Antibiyotik direnci gelişmesinde en önemli etkenlerden bazıları gereksiz antibiyotik kullanımı, hastanede uzun yatış süresi, el yıkama gibi enfeksiyon kontrolündeki diğer eksiklikler olarak sayılabilir (5).

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar ve ventilatör ilişkili pnömonilere en sık neden olan mikroorganizmalardan biri olan P. aeruginosa, tüm dünyada büyük bir sorun olan antibiyotik direncine sahip olması nedeniyle önem arz etmekte ve yakından izlenmektedir (2).

Yapılan çalışmalarda klinik örneklerden izole edilen P. aeruginosa dağılımı incelendiğinde; Şafak ve ark. (6) 975 P. aeruginosa suşunun %54,3'ünü yoğun bakımda yatan hastalardan ve en sık solunum sistem örneklerinden izole ettiklerini, Alaşehir ve ark. (7) ise 122 P. aeruginosa suşunun %47,5'inin balgam, trakeal aspi-rat, bronşiyal ve bronkoalveolar lavaj gibi solunum yolu örneklerinden, %26,2 idrar, %16,4 yara ve %9,8'ünü kan örneklerinden izole ettiklerini bildirmişlerdir. Duman ve ark. (8) ise toplam 307 suşun %34,5'ünün yoğun bakım birimlerindeki hastalardan ve %26,4'ünün idrar ve %21,8'inin trakeal aspirat örneklerinden izole edildiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda gelen hasta örneklerinin %70'inin göğüs hastalıkları (poliklinik ve servis hastaları) ve %2'sinin çocuk yoğun bakım ünitesinden geldiği belirlenmiştir. Önceki yıllara bakıldığında 1997-2001 yılları arasında yapılan SENTRY çalışmasında P. aeruginosa'nın en duyarlı olduğu antibiyotikler amikasin, meropenem, sefepim olarak saptanmıştır (9). Yine 1997-2005 arasında yapılan Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) çalışmasında meropenemin iyi bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir (10). MYSTIC çalışmasının 2007 yılının Avrupa'ya ait sonuçlarında ise etkili antibiyotik piperasilin-tazobaktam (%80,4) olarak saptanmış, ikinci sırayı meropenem (%79,1) izlemiştir. Ayrıca yıllara göre meropenemin duyarlılığı aynı oranlarda izlenirken, imipenem duyarlılığının 2002'de %70,5, 2006'da %67,5, 2007'de %55,5 olarak izlenmesinin dikkat çekici olduğu belirtilmiştir (11). European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)'in 2016 yılındaki raporunda Avrupa'da ortalama direnç yüzdeleri invaziv P. aeruginosa izolatlarında piperasilin-tazobaktam için %16,3, seftazidim için %13, aminoglikozitler için %10, florokinolonlar için %15 ve karbapenemler için de %15

olarak bildirilmiştir (12).

Ülkemizde Gazi ve ark.'nın (13) yaptığı bir çalışmada hastanede yatan hastaların alt solunum yolu örneklerinden üretilen P. aeruginosa suşları iki yıl ara ile direnç oranları karşılaştırılmış ve siprofloksasinin %22,4'ten %48,1'e, karbapenemlerin %18,4'ten %43,8'e, seftazidiminin %0.00'dan %35,8'e arttığı direnç oranları saptanmıştır.

Diğer bir çalışmada (14) yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda gelişen alt solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen Pseudomonas cinsi bakterilerde piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %65,5 olarak saptanırken, Duman ve ark. (8) en yüksek direnç oranını %21,8 ile piperasiline karşı saptamış ve piperasilin-tazobaktam direncini %5,2 bildirmişlerdir. Çalışmamızda da piperasilin-tazobaktam direncinin düşük oranda seyrettiği izlenmiştir.

Duman ve ark. (8) bir yıllık sürede çeşitli klinik örneklerden izole edilen 307 P. aeruginosa suşunda seftazidime %8,5, sefepime %10,4 direnç saptarken, gentamisine %12,4; en düşük direnç oranını ise %1,3 ile amikasinine karşı bulmuştur. Çocuk hastalarda 2010-2012 yıllarında solunum yollarına ait 1834 klinik örnekte en sık P. aeruginosa (%29,3) etken olarak saptanırken seftazidime direnç %9,8, sefepime %2,8, gentamisine %23,1, amikasinine %11,3 ve tobramisine %7,1 olarak belirlemişlerdir (15). Alaşehir ve ark. (7) ise çalışmalarında en düşük direnci amikasinine (%9,8), en yüksek direnci sefepime (%24,6) karşı belirlemişlerdir. Karbapenemlerin beta laktam grubu antibiyotikler içinde en geniş spektruma sahip olduğu bilinmektedir. Ancak son yıllarda P. aeruginosa enfeksiyonlarının tedavisinde de sıklıkla kullanılması ile direnç artışları izlenmektedir. Ülkemizde 2003-2013 yılları arasında yapılan bir meta-analiz çalışmasında P. aeruginosa izolatlarının 2007-2009 yılları arasında özellikle imipenem olmak üzere karbapenem direncinde artış izlendiği ancak imipenem ve meropenem direnç oranlarının değişiminin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı bildirilmiş ve sonuç olarak bu süreç boyunca meropenem için %32,1 ve imipenem için %29,4 olarak direnç oranları hesaplanmıştır (16). Özer ve ark. (17) ise ağırlıklı olarak yoğun bakım servislerinden izole edilen suşlarda imipeneme %9,6 ve meropeneme %8,9 direnç saptanmıştır. Çalışmamızda karbapenem direncinin belirgin şekilde yüksek olduğu

izlenmektedir.

P. aeruginosa enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına veya beta laktam gibi antibiyotiklerle birlikte kullanılan kinolonlar için ülkemizde yapılan çalışmalarda siprofloksasin direncinin %9-44 arasında olduğunu bildirilmiştir (8). Bakar ve ark. (18) alt solunum yolu örneklerini değerlendirdikleri çalışmalarında P. aeruginosa için siprofloksasin duyarlılığını %71, levofloksasin duyarlılığını %66 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da direnç oranları siprofloksasin için %11, levofloksasin için %16,5 olarak saptanmıştır. Ülkemizde 2016 yılına ait UAMDS verilerine göre ise invazif enfeksiyon etkeni olan P. aeruginosa'da direnç oranları piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, gentamisin ve tobramisin, amikasin, siprofloksasin ve levofloksasin, imipenem ve meropenem için sırasıyla %30,1, %23,5, %30,5, %26,1, %23,2, %37,7, %46,1 olarak saptanmıştır (19).

## SONUÇ

Çalışmamızdaki saptanan direnç oranları diğer çalışma verileriyle karşılaştırıldığında aminoglikozitler, seftazidim ve florokinolonlarda direnç yüzdeleri birbirine çok yakın, piperasilin-tazobaktam kombinasyonu da dikkat çekici oranda daha düşük, karbapenem grubu antibiyotiklerde ise yine dikkat çekici oranda daha yüksektir. Karbapenemler hariç tüm antibiyotik gruplarında ülke genelinde direnç oranlarının geçmiş yıllara kıyasla daha düşük düzeylerde olduğu görülmüştür. Karbapenem grubu antibiyotiklerdeki direncin ülke ve dünya genelindeki ortalamalar ile yakın oranlarda olduğu izlenmiştir. Karbapenem direncinin yüksek olmasının karbapenemlerin yoğun bir şekilde kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Karbapenem grubunda mevcut direnç artışı ve diğer gruplarda olan azalmaların daha iyi ortaya konulabilmesi ve genellenebilmesi için geniş kapsamlı, ülke ve dünya genelinde yapılacak çalışmaların yararlı olacağı düşünülmektedir.

## Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Yayan J, Ghebremedhin B, Rasche K. Antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in pneumonia at a single university hospital center in Germany over a 10-year period. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0139836.
2. Panga Z, Raudonis R, Glick BR, Lina T, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances*. 2019;37(1):177-92.
3. Jones RN, Kirby JT, Beach ML, Biedenbach DJ, Pfaller MA. Geographic variations in activity of broad-spectrum  $\beta$ -lactams against *Pseudomonas aeruginosa*: summary of the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;43(3):239-43.
4. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, 2016. [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).
5. Mladenovic-Antic S, Kocic B, Velickovic-Radovanovic R, Dinic M, Petrovic J, Randjelovic G, et al. Correlation between antimicrobial consumption and antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital setting: a 10-year study. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(5):532-7.
6. Şafak B, Kılıç O, Tunç N, Topçu B. Türkiye'de bir devlet hastanesinde 2010-2016 yılları arasında *Pseudomonas aeruginosa* antimikrobiyal duyarlılık sonuçları. *ANKEM Derg*. 2018;32(1):31-6.
7. Alaşehir EA, Karadeniz A, Balıkcı A, Topkaya AE. Klinik örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Maltepe Tıp Dergisi*. 2013;5(3):12-6.
8. Duman Y, Kuzucu Ç, Kaysadu H, Tekerekoğlu MS. Bir yıllık sürede izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığının araştırılması: kesitsel bir çalışma. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2012;1(1):41-5.
9. Jones RN, Sader HS, Beach ML. Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18569 strains non-fermentative gram-negative bacilli isolated in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2001). *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22(6):551-6.
10. Turner PJ. Meropenem and imipenem activity against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the MYSTIC program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;56(3):341-4.
11. Turner PJ. MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;63(2):217-22.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.

- 13.** Gazi H, Ecemiş T, Kurutepe S, Gursev N, Surucuoğlu S. Hastanede yatan hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen gram-negatif bakterilerde antimikrobiyal direnç. *Klimik Derg.* 2011;24(2):112-5. **14.** Küme G, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen non-fermantatif gram-negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2012;26(1):37-44.
- 15.** Bilgi EA, Gonullu N, Kucukbasmacı O, Altınkum S, Torun MM, Kiraz N. Çocuklarda üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik direnci. *JAREM* 2013;3(3):103-7.
- 16.** Aykan ŞB, Çiftçi İH. Meta-Analiz: Türkiye'de Pseudomonas aeruginosa izolatlarının son 11 yıldaki antibiyotik direnç değişimi. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(3):352-65.
- 17.** Özer B, Babayiğit C, Çolak S, Önen C, Çimen F, Boyacıgil İ, et al. Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç durumları. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg.* 2016;7(26):45-53.
- 18.** Bakar YÖ, Gönüllü N, Akkuş S, Güler MS, Aygün G. Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Derg.* 2017;31(3):92-6.
- 19.** Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi, 2016 Yıllık Raporu, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Ankara, <http://uamdss.thsk.gov.tr>