

Klinik Örneklerinden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları

Klinik Örneklerinden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları

Elçin Akduman Alaşehir / Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., İstanbul
Aslı Karadeniz / Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., İstanbul
Ahmet Balıkcı / Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul
Aynur Eren Topkaya / Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D, Tekirdağ

İletişim: Dr. Elçin Akduman Alaşehir, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D, Maltepe, İstanbul
drelcin@yahoo.com Tel.: 0216 444 06 20
Not: Yazı 2013 Antalya 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

ÖZET

Amaç: *Pseudomonas aeruginosa* hastane enfeksiyonlarının sık rastlanan etkenleri arasında yer alan fırsatçı patojendir. Yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden enfeksiyonlara sebep olmaları nedeni ile antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi etkin tedavi için önemlidir. Bu çalışmada hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç dağılımının retrospektif olarak saptanması amaçlanmıştır.

Metod: Hastanemizde Haziran 2011 - Haziran 2013 tarihleri arasında kültür antibiyogram testi için gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 122 *P. aeruginosa* suşu retrospektif olarak incelenmiştir. Suşlar standart biyokimyasal yöntemler ve Api 20 NE (Bio-Merieux, France) sistemi kullanılarak tanımlanmış ve antibiyotik duyarlılığı Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri doğrultusunda Mueller-Hinton agarda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Toplam 122 suşun %47.5'i solunum yolu, %26.2'si idrar, %16.4'ü yara ve %9.8'i kan örneklerinden izole edilmiştir. İzole edilen suşlarda amikasin, gentamisin, siprofloksasin, levofloksasin, piperasilin-tazobaktam, sefaperazon-sulbaktam, seftazidim, sefepim ve imipenem direnci sırasıyla %9.8, %17.2, %19.7, %23.8, %23, %13.9, %23.8, %24.6 ve %23.8 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Hastanelerde *P. aeruginosa* suşlarının direnç paterninin izlenmesi ampirik tedavide uygun antimikrobiyal ajanın seçiminde önemlidir.

Anahtar kelimeler: *Pseudomonas aeruginosa*, antibiyotik direnci

ABSTRACT

Aim: *Pseudomonas aeruginosa* is an opportunistic pathogen which is one of the frequent causes of nosocomial infections. Determination of antimicrobial resistance is important for effective treatment as they cause infections with high morbidity and mortality. This study was aimed to retrospectively investigate the distribution of antibi-otic resistance of the *P. aeruginosa* strains isolated from the clinical samples sent to our hospital's microbiology laboratory.

Method: A total of 122 *P. aeruginosa* strains isolated from various clinical specimens sent for culture and antimicrobial susceptibility testing to our hospital between June 2011 and June 2013 were analyzed retrospectively. The strains were identified by standard biochemical tests and Api 20NE (Biomérieux, France) system and antimicrobial susceptibilities were evaluated by disc diffusion method on Mueller-Hinton agar according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria.

Results: From 122 *P. aeruginosa* strains 47.5 % were isolated from respiratory tract, 26.2 % from urine, 16.4 % from wound materials and 9.8 % from blood samples. The resistance rates to amikacin, gentamicin, ciprofloxacin, levofloxacin, piperasillin-tazobactam, cefaperazone-sulbaktam, ceftazidime, cefepime and imipenem were found to be 9.8 %, 17.2 %, 19.7 %, 23.8 %, 23 %, 13.9 %, 23.8 %, 24.6 % and 23.8 %, respectively.

Conclusion: Monitoring the resistance profiles of *P. aeruginosa* strains in every hospital is important to select appropriate antimicrobial agent for empirical therapy.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, antimicrobial resistance

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa, savunma sistemi zayıflamış olan hastalarda, özellikle yoğun bakım birimlerinde solunum sistemi, üriner sistem, yanık, dış kulak yolu, göz ve yara enfeksiyonlarına neden olan bir patojendir (1). *P. aeruginosa* hastanelerde solunum destek ünitelerinde, temizleme solüsyonlarında, ilaç ve dezenfektanlarda üreyebilmektedir (2). Önemli bir fırsatçı patojen olan bakteri dünya çapında nozokomiyal enfeksiyonların % 10-15'inden sorumludur (3). Birçok antibiyotiğe dirençli olmasının yanı sıra, tedavi sırasında da direnç geliştirebilmesi nedeniyle tedavide sorunlarla karşılaşmaktadır (4). *P.aeruginosa* suşlarında çoklu direnç önemli bir sorundur ve Türkiye'de yoğun bakım birimlerinde çoklu direnç oranı % 50'ye ulaşabilmektedir (5). Antimikrobiklere direnç profilleri; hastane ve hastaların özellikleri, enfeksiyon kontrolü ve antibiyotik kullanım politikasına göre değişir (6). Epidemiyolojik çalışmalar açısından ve tedavi protokollerini belirlemek için her hastanenin kendi izolatlarını izlemesi ve antibiyotik direncini saptaması önemlidir (5,6).

Bu çalışmada, Haziran 2011 - Haziran 2013 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranlarının saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM

Çalışmada Haziran 2011 - Haziran 2013 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına kültür antibiyogram testi için gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 122 *P.aeruginosa* suşu retrospektif olarak incelenmiştir. Suşlar geleneksel tanı yöntemleri ve Api 20 NE (Bio-Me-

rieux, France) sistemi kullanılarak tanımlanmıştır.

Antibiyotik duyarlılığı Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri doğrultusunda Mueller-Hinton agarda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır (7). İzole edilen suşlarda amikasin, gentamisin, siprofloksasin, levofloksasin, piperasilin-/tazobaktam, sefaperazon-sulbaktam, seftazidim, sefepim ve imipenem duyarlılıkları incelenmiştir. Orta düzey duyarlı olarak belirlenen suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

P.aeruginosa suşlarının sıklık sırasına göre 79'u (% 64.7) dahili birimlerden, 31'i (%25.4) yoğun bakım birimlerinden ve 12'si (%9.8) cerrahi birimlerden gönderilen örneklerden izole edilmiştir. Buna göre en fazla suş Göğüs Hastalıkları bölümünden gönderilen örneklerde izole edilmiştir.

Toplam 122 suşun klinik örnekler dağılımı incelendiğinde; 58'i (%47.5) solunum yolu (balgam, trakeal aspirat, bronşiyal ve bronkoalveolar lavaj), 32'si (%26.2) idrar, 20'si (%16.4) yara ve 12'si (%9.8) kan örneklerinden izole edilmiştir (Tablo 1).

İzole edilen suşlarda amikasin, gentamisin, siprofloksasin, levofloksasin, piperasilin-tazobaktam, sefaperazon-sulbaktam, seftazidim, sefepim ve imipenem direnci sırasıyla %9.8, %17.2, %19.7, %23.8, %23, %13.9, %23.8, %24.6 ve %23.8 olarak bulunmuştur. *P.aeruginosa* suşlarında en düşük direnç amikasine (% 9.8), en yüksek direnç sefepime (% 24.6) karşı belirlenmiştir (Tablo 2). Yoğun bakım biriminde izole edilen suşlar irdelendiğinde de benzer şekilde en düşük direncin amikasine (%12.9) ve en yüksek direncin de sefepim ve imipeneme (%25.8) karşı olduğu görülmüştür.

Tablo 1. İzole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının örnek türüne göre dağılımı.

Örnek	Sayı	%
Solunum Yolu	58	47.5
İdrar	32	26.3
Yara	20	16.4
Kan	12	9.8
Toplam	122	100

Tablo 2. İzole edilen toplam 122 Pseudomonas aeruginosa suşunun antibiyotik direnç oranları.

Örnek	Sayı	%
Siprofloksasin	24	19.7
Seftazidim	29	23.8
Sefepim	30	24.6
Gentamisin	21	17,2
Amikasin	12	9,8
İmipenem	29	23,8
Sulbaktam/ Sefoperazon	28	23
Piperasilin/ Tazobaktam	17	13,9

TARTIŞMA

P. aeruginosa antimikrobiyallere dirençli hastane kaynaklı enfeksiyonlarda etken olarak dikkat çekmektedir. Hastanelerde yoğun antibiyotik kullanımı, dirençli bakterilerin seleksiyonuna ve dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonların artmasıyla ciddi sorunlara neden olmaktadır (8). P. aeruginosa ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde, tedavi sırasında direnç gelişimini önlemek ve geniş etki spektrumu sağlamak amacı ile kombinasyon tedavisi önerilmekte, çoğunlukla da bir antipsödomonal beta-laktam ile aminoglikozid veya kinolon kombinasyonu kullanılmaktadır (4). Çoklu ilaç direnci günümüzde beş ilaç grubunda (antipsödomonal sefalosporinler, karbapenemler, kinolonlar, aminoglikozidler ve beta-laktam-betalaktamaz inhibitör kombinasyonları) ajanlardan birden fazlasına karşı duyarlılıkta azalma olarak tanımlanmaktadır (9).

P. aeruginosa suşlarının örneklere göre dağılımı çeşitlilik göstermektedir. Daha önce yapılmış çalışmalara göre; Eskişehir ve ark.'nın çalışmasında 107 suşun 41'inin trakeal aspirat, 24'ünün idrar, 17'sinin kan, 21'inin yara yeri ve 4'ünün kateter kaynaklı olduğu bildirilmiştir (10). Yine Berktaş ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada izole edilen 75 P. aeruginosa suşunun sıklık sırasına göre trakea (52), yara (8), kan (5), kulak (4), idrar (3) örnekleri ile birer parasentez, BOS ve balgam örneğinden izole edildiği tespit edilmiştir (11). Çalışmamızda da P. aeruginosa'nın örneklerimize göre dağılımı incelendiğinde en çok solunum yolu, daha sonra idrar ve yara örneklerinden izole edildiği görülmüştür.

Ülkemizde değişik bölgelerde yapılan çalışmalarda antibiyotik direnç oranlarında farklılıklar gözlenmektedir. Ülkemizden bildirilen HİTİT-2 surveyans çalışmasında piperasilin-tazobaktam P. aeruginosa izolatlarında %18.1 ile en düşük dirence sahip antibiyotik (12) ve bazı geniş

çaplı benzer surveyans çalışmalarında en etkili antibiyotik olarak bildirilmiştir (13, 14). Türkiye için EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) 2009 yılı verilerinde P.aeruginosa için saptanan direnç oranları sefalosporinler için % 25.5, karbapenemler için %27.2 ve aminoglikozidler için %23.4 olarak saptanmıştır (8).

Dündar ve ark. tarafından yapılan çalışmada, üç yıllık süre içinde piperasilin, piperasilin-tazobaktam ve sefaloperazon-sulbaktam direncinin anlamlı düzeyde arttığı, gentamisin ve tobramisin direncinin ise anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (15). Aktaş ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, 5 yıllık bir süre içinde imipenem, sefepim, seftazidim, piperasilin-tazobaktam amikasin ve siprofloksasin için duyarlılık oranlarının azalması dikkat çekici bulunmuştur (16). Çalışmalar yaygın kullanılan antibiyotiklere karşı zaman içinde direnç geliştiğini göstermektedir.

Aminoglikozidlerden amikaside, aminoglikozid modifiye edici enzimlerden daha az etkilendiği için grubun diğer üyelerine kıyasla daha nadir direnç gelişmektedir (17). Yaptıkları çalışmalarda amikasin direncini Aktepe ve ark. %4.9, Gazi ve ark. %13.1 olarak bildirmişlerdir (18, 19). Yine Tunçoğlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada amikasin direnci %5.6 saptanarak amikasin en duyarlı antibiyotik olarak belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada 2005-2006 ile 2007-2008 dönemleri karşılaştırılmış ve amikasin direnç oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmadığı gözlenmiştir (20). Çalışmamızda amikaside %9.8 oranlarında direnç saptanmış olması, ampirik antibiyotik tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Karbapenemler bilinen en geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerden olmakla beraber son zamanlarda bu antibiyotiklere de direnç gelişimi görülmektedir (21). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Göktaş ve ark. imipenem direncini

%27.2, Ertürk ve ark. %21 olarak saptamıştır (22, 23). İki ayrı dönemin değerlendirildiği bir çalışmada yoğun bakım birimindeki hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında %73 oranında karbapenem direncinin görülmesi, yoğun bakım birimlerindeki direnç problemini ortaya koymaktadır (24). Çalışmamızda imipenem direnci %23.8 olarak saptanmıştır.

Yoğun bakım birimlerindeki hastaların dirençli mikroorganizmalarla karşılaşma olasılığının yüksek olması ve ampirik tedaviler antimikrobiyal ilaçlara direnç artışını etkileyen faktörlerdendir (25). Antibiyotiklerin yoğun kullanımı ile endotrakeal tüp, üriner kateter ve santral venöz kateterlerin kullanımı yoğun bakım birimlerindeki enfeksiyonların gelişiminde önemli role sahiptir (26).

Sonuç olarak, *P. aeruginosa* suşlarında ülke genelinde çoklu ilaç direnç özellikleri görülmektedir. Elimizdeki antimikrobiyal ajanların akılcı kullanılması önemlidir. Direnç ile ilgili surveyans çalışmalarının her merkezde yapılması, ampirik tedavi seçiminde bu verilerden yararlanılması ve tedavinin antibiyotik duyarlılık test sonuçları gözönünde tutularak planlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kireççi E, Sevinç İ.: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. ANKEM Derg 2008; 22:209-212.
2. Vahaboğlu H, Akhan SÇ.: *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer *Pseudomonas* türleri. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. Baskı İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2002:1608-1618.
3. Blanc DS, Petignat C, Janin B et al: Frequency and molecular diversity of *Pseudomonas aeruginosa* upon admission and during hospitalization: a prospective epidemiologic study, *Clin Microbiol Infect* 1998;4:242-247.
4. Pier GB, Ramphal R.: *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds): *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th edition Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 2:587-615.
5. Goossens H.: Susceptibility of multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: results from the European MYSTIC study group, *Clin Microbiol Infect* 2003;9:980-983.

6. Gündüz T, Sivrel Arsoy A, Algün Ü ve ark.: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiklere direnci, *İnfeksiyon Derg* 2005;19:353-356.
7. Wayne PA.: *Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, 21th Informational Supplement, CLSI/NCCLS Document M100-S21 : CLSI (2011).
8. Gülmez D.: Bakterilerde saptanan yeni direnç mekanizmalarının yansımaları. ANKEM Derg 2013;27:158-166.
9. Paterson DL.: The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 2):S43-48.
10. Eskiürk A, Çıragil P, Topkaya A ve ark.: Marmara Üniversitesi Hastanesi'nde yatırılarak izlenen hastalardan izole edilen mikroorganizmaların 1996 yılı analizi. 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı. s.529, Antalya (1997)
11. Berktaş M, Çıkman A, Parlak M ve ark.: Nozokomiyal Kökenli *Pseudomonas Aeruginosa* İzolatlarında Antibiyotiklere Direnç. *Van Tıp Dergisi*: 2011;18:192-196.
12. Gür D, Hascelik G, Aydın N et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother* 2009; 21:383-389.
13. Jones RN, Stilwell MG, Rhomberg PR et al.: Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65:331-334.
14. Turner PJ: MYSTIC Europe 2007: Activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63: 217-22.
15. Dündar D, Tamer SG.: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: Üç yıllık değerlendirme. ANKEM Derg 2009; 23:17-21.
16. Aktaş E, Terzi A, Külah C ve ark.: *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi: Çeşitli antibiyotiklere azalan duyarlılık. ANKEM Derg 2010; 24:188-192.
17. Güney M, Bedir O, Kılıç A ve ark.: GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hemokültür örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç durumları. *Gülhane Tıp Derg* ; 2011; 53:119-122.
18. Aktepe OC, Aşık G, Çetinkaya Z ve ark. Klinik örnekler-

den izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2010; 40: 225-231.

19. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S ve ark.: Hastane kökenli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antimikrobiyal direnç, *Hastane İnfeksiyon Derg* 2004;8:299-303.
20. Tunçoğlu E, Yenişehirli G, Bulut Y.: Klinik örneklerden izole edilen *pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2009;23:54-58.
21. Livermore DM. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy. *Curr Opin InvestDrugs* 2002; 3: 218-224.
22. Gökteş U, Yaman G, Karahocagil MK, ve ark.: Anestezi yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri ve direnç profilinin değerlendirilmesi. *Türk Yoğun Bakım Dernegi Derg.* 2010; 8:13-17.
23. Ertürk A, Çiçek AÇ, Köksal E ve ark.: Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2012; 26:1-9.
24. Yüce A, Yapar N, Eren Kutsoylu O.: İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi yoğun bakım hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter spp* suşlarının 2000-2002 ve 2003-2006 yıllarında saptanan antibiyotik duyarlılık paternlerinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni* 2009; 43: 195-202
25. Fridkin SK, Gaynes RP: Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med* 1999; 20:303-316.
26. Akalın H. Çoklu ilaç direncinde tedavi yaklaşımı ve ilaç politikaları. *ANKEM Derg* 2007;21(Ek 2):186-191.