

Bir Sığırcılık İşletmesinde Çoklu Antibiyotik Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* Epidemisi

Oktay KESKİN*, Osman Yaşar TEL* , Neval Berrin ARSERİM**

* Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

** Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Özet

İthal holştayn ırkı sığırlardan oluşan 1000 başlık özel bir süt işletmesinde buzağılarda görülen enteritis, irinli deri yaraları, poliartritis, apse gibi klinik bozukluklar ve % 24 (60/250) oranındaki ölümler nedeniyle Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na başvuruldu. Alınan klinik materyallerin bakteriyolojik muayenesi sonucunda etken *P. aeruginosa* olarak tanımlandı. Elde edilen izolatin antibiyotik duyarlılığını saptamak için Kirby Bauer Disk Diffüzyon yöntemi ile ampisilin, amoksisilin, amokisilin/klavulanik asit, sefoksitin, siprofloksasin, eritromisin, gentamisin, imipenem, norfloksasin, oksasillin, penisilin, rifampin, streptomisin, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol ve vankomisin test edildi. İmipenem duyarlı olarak saptanırken, diğer antibiyotiklerde zon oluşumu görülmedi ve dirençli olarak değerlendirildi. Sonuç olarak çoklu antibiyotik direncine sahip *P. aeruginosa* suşlarının neden olduğu infeksiyonların işletmelerde ciddi kayıplar oluşturabileceği, tedavide başarı sağlamak için laboratuvar muayeneleri ve antibiyotik duyarlılık testinin önemli olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: *Pseudomonas aeruginosa*, çoklu direnç, sığır

Outbreak Due to a Multiresistant strain of *Pseudomonas aeruginosa* in a Cattle Farm

Abstract

It was applied to Harran University Veterinary Faculty Microbiology Department because of the fact that clinical disorders such as enteritis, purulent skin wounds, polyarthritis, and abscess and a 24.4 % (60/250) mortality ratio seen among lambs in a private milk enterprise which was consisted of a 1000 imported Holstein cattle's. Agent was identified as *P. aeruginosa* as a result of bacteriological examination of collected clinic materials. Ampicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, cefoxitin, ciprofloxacin, erythromycin, gentamycin, imipenem, norfloxacin, oxacillin, penicillin, rifampin, streptomycine, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazol ve vancomycin were tested by Kirby Bauer Disk Diffusion test for determining antibiotic sensitivity of the obtained isolate. While it was obtained sensitive to imipenem, any zone forming wasn't seen to the rest of the antibiotics and it was accepted as resistant. As a result it was concluded that infections caused by *P. aeruginosa* which has multiple antibiotics resistivity can lead serious losses in bread stocks and laboratory examinations, and antibiotic sensitivity test are important for achieving treatment success.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, multiresistance, cattle

Giriş

Pseudomonas aeruginosa insan ve pek çok hayvan türünde (sığır, koyun, keçi, domuz, at, köpek, kedi, mink, çinçila, sürüngenler gibi) çoğunlukla irinli ve bazen de akut sistemik infeksiyonlara neden olan oportunistik patojen bir bakteridir. Etken ineklerde mastitis, metritis,

pnömoni, dermatitis, artritis, apse oluşumu ve buzağılarda enteritis gibi klinik bozukluklar oluşturmaktadır (1).

Pseudomonas aeruginosa insanlarda şiddetli hastane infeksiyonları ile birlikte septisemi, endokarditis, solunum sistemi infeksiyonları, dış ve orta kulak yangıları,

korneal ülserler, menenjit, bağırsak, kemik ve üriner sistem infeksiyonlarına neden olabilmektedir. Etken kistik fibrozisli ve ciddi yanık bulunan hastalarda ölümcül infeksiyonlar oluşturabilir. Ayrıca, hastane infeksiyonlarına sebep olarak yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaları ve tedavi maliyetlerini yükselttiklerinden dolayı önemli patojenler içinde yer almaktadır. *Pseudomonas aeruginosa* yaygın olarak kullanılan pek çok antibiyotiğe dirençli olduğundan gerek insanlarda gerekse hayvanlarda tedavi açısından sorunlar yaşanmaktadır (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Olgu Tanımı

İthal holştayn ırkı sığırlardan oluşan 1000 başlık özel bir süt işletmesinde buzağılarda görülen enteritis, irinli deri yaraları, poliartritis, apse gibi klinik bozukluklardan dolayı görülen % 24 (60/250) oranındaki ölümler nedeniyle Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na başvuruldu. Anamnezde hayvanların gebe olarak ithal edildiği ve hastalanan ve ölen buzağuların bu hayvanlardan doğduğu öğrenildi. Gebe hayvanların doğum için işletme revirine alındığı, doğumdan sonra pek çok buzağıda enteritis, irinli deri yaraları, poliartritis, apse gibi klinik bozukluklar görüldüğü bildirildi. Klinik tablonun *Escherichia coli* septisemisine benzemesinden dolayı koruyucu ve tedavi edici olarak *E. coli* antiserumu ile birlikte veteriner sahada bulunan çok sayıda antibiyotiğin kullanıldığı, bazı buzağılarda çok uzun süren tedavilerle iyileşme sağlanabildiği, ancak hastalanan buzağılardan çoğunun öldüğü öğrenildi.

Deri lezyonlarından alınan 5 adet svap örneği ile nekropsi sonucunda alınan 10 adet organ örneğinden % 7 koyun kanlı agar ve MacConkey agara ekimler yapılarak 37 °C'de aerobik olarak inkubasyona bırakıldı. 24 saatlik inkubasyon sonunda 3-4 mm çapında düz, grimsimsi koloniler görüldü. 72 saatlik inkubasyon sonunda ise besiyeri çok belirgin olmayan mavimsi-yeşilimsi renge dönüştü. Ayrıca petri kutusu açıldığında karakteristik kokusu hissedildi. Üreyen kolonilerin identifikasyonu klasik yöntemlerle gerçekleştirildi (9, 10). Biyofilm oluşumunun tespiti için tüp yöntemi kullanıldı (11). Elde edilen sonuçlara göre etken *P. aeruginosa* olarak identifiye edildi.

Elde edilen *P. aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları Kirby Bauer Disk

Diffüzyon yöntemi ile Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (12) standartlarına uygun olarak belirlendi (13). Bu amaçla ampicilin, amoksisilin, amokisilin/klavulanik asit, sefoksitin, siprofloksasin, eritromisin, gentamisin, imipenem, norfloksasin, oksasillin, penisilin, rifampin, streptomisin, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol ve vankomisin kullanıldı. İmipenem 21 mm zon çapı ile duyarlı olarak belirlenirken diğer antibiyotiklerde zon oluşumu görülmedi ve dirençli olarak değerlendirildi.

Tartışma ve sonuç

Pseudomonas aeruginosa, yaygın olarak su, toprak ve bitkiler üzerinde bulunan çevresel kaynaklı saprofitik bir etkidir. Ayrıca sağlıklı hayvanların deri, müköz membran ve dışkılarında da yaşayabilir. Pek çok hayvan türünde genellikle fırsatçı patojen olarak infeksiyon yapan etken insanlarda da yara, yanık, kornea zedelenmesi, deride oluşan paraziter ve mikotik infeksiyonlar, dış ve orta kulak yangıları, kötü hijyenik koşullar ve immun sistemin zayıflaması gibi predispoze faktörlerin varlığında hastalık yapar. *Pseudomonas aeruginosa* mink ve çinçilalarda epidemik septisemilere neden olurken, diğer hayvan türlerinde sporadik olarak seyredir. *Pseudomonas aeruginosa*, antibiyotiklere dirençli olduğundan tehlikeli bir patojendir. Sığırlarda *P. aeruginosa* enfeksiyonları çoğunlukla mastitise neden olmakta ve buna bağlı sistemik enfeksiyonlar gelişmektedir. Etken solunum sisteminde ve intestinal sistemde de infeksiyona neden olabilmektedir (1).

Tel ve ark. (14), Şanlıurfa yöresinde subklinik mastitisli süt örneklerinden *P. aeruginosa* izolasyon oranını % 1,1 olarak bildirirken, Türütöğlü ve ark. (15), Burdur yöresinde klinik ve subklinik seyreden mastitisli süt örneklerinden % 1,03 oranında *P. aeruginosa* identifiye etmişlerdir. Septisemi ve ishali buzağılardan da değişik oranlarda *P. aeruginosa* izole edildiği araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (16, 17, 18, 19). Korzh ve ark. (16), ishali buzağılardan ölen hayvanlarda beyinden % 27,0, kemik iliğinden % 28,5, dalaktan % 25,0 ve diğer dokularda ise daha az oranlarda, Moustafa ve ark. (18), yine ishali buzağılarda % 15,75 oranında *P. aeruginosa* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Çalışmada yeni doğan buzağılarda ishal, artritis, apse belirtileri ve % 24 ölümle seyreden hastalık vakalarından *P. aeruginosa* izole edilmesi yapılan bildirimlerle uyumludur. Okela ve ark. (19) ile Ambrosim ve

ark. (17) ise ishelli buzağılarda % 1,0'in altında *P. aeruginosa* izolasyon oranı rapor etmişlerdir. Ancak araştırmacılar çalışmalarını aynı çiftlikten olmayan, çok sayıda çiftlikte saptanan ishelli buzağılarda gerçekleştirmişlerdir. Bu nedenle düşük izolasyon oranları elde edildiği düşünülmektedir.

Pseudomonas aeruginosa edinilmiş ve iç mekanizmalar ile pek çok antibiyotiğe direnç gösterir. Çoklu ilaca dirençli tanımlaması güncel tanımlama ile sefalosporinler, karbapenemler, beta laktam ve beta laktamaz kombinasyonları, florokinolonlar ve aminoglikozidlerden en az ikisine direnç olarak kabul edilir (8, 20, 21). İnsan (8, 21) köpek (3, 5, 6) koyun (22) ve sığırlardan (2, 4, 23, 24, 25) izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının pek çok antibiyotiğe dirençli olduğu araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir. Çalışmada elde edilen antibiyotik duyarlılık sonuçları da bu bilgiyle uyumludur. Elde edilen suş sadece imipenem'e duyarlı bulunmuştur. Karbapenemler, genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) enzimlerine ve AmpC enzimlerine dayanıklı olmaları, etki spektrumlarının oldukça geniş olması, bakteriyel membrandan hızla geçebilmesi gibi özellikleri nedeniyle özellikle çoklu dirençli Gram negatif bakteri infeksiyonlarında ilk sırada kullanılan antibiyotik grubudur (21). Ancak geniş etki spektrumları nedeniyle karbapenemlerin özellikle ampirik tedavide yaygın olarak kullanılması, bu antibiyotiklere karşı direnç oranlarının artmasıyla sonlanmış olup, son yıllarda imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonları tüm dünyada sıklığı artan, önemli bir sağlık problemi olarak bildirilmektedir. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)'nin 2007 verileri Avrupa'da *P. aeruginosa* için karbapenem direncinin artmakta olduğunu göstermiştir ve Danimarka, Hollanda, Finlandiya, İsveç ve İsviçre gibi ülkelerde % 10 iken Türkiye, Hırvatistan, Almanya, İtalya, Çek Cumhuriyeti ve Yunanistan'da % 25 civarında olduğu rapor edilmiştir (7). Türkiye'de veteriner sahada kullanılan imipenem etken maddeli preparat bulunmamaktadır. Bu nedenle henüz imipenem direncinin gelişmediği düşünülmektedir.

Sonuç olarak nadir görülse de çoklu antibiyotik direncine sahip *P. aeruginosa* suşlarının neden olduğu infeksiyonların işletmelerde ciddi kayıplara neden olabileceği, başarılı bir tedavi için laboratuvar muayenelerinin ve antibiyotik

duyarlılık testinin önemli olduğu kanısına varıldı.

Kaynaklar

1. Arda M, Aydın N, Ilgaz A ve ark. (1997). Özel Mikrobiyoloji, 4. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara..
2. Kapur MP, Anshu-Sharma A. (1998). Antimicrobial Sensitivity of *P.aeruginosa* Isolated from Human, Animals, and Environment of Dairy Animals. Haryana Veterinary Journal, 37: 4-9.
3. Normand EH, Gibson NR, Raid SW, Carmichael S, Taylor DJ. (2000). Antimicrobial Resistance Trends in Bacterial Isolates from Companion Community Practise in UK. Prev. Vet. Med. 46(4): 267-278.
4. Chakraborty M, Ray JP, Panja P, Mondal M, Roy N. (2001). Comparative Efficacies of Different Antimicrobial Agents to *P. aeruginosa* Isolated from Cattle and Pigs. Indian J. Anim. Health, 40(1): 73-76 .
5. Martin B, Lubida G, Gonzales L, Tejedor J. (2001). Antibacterial Susceptibility Patterns of Pseudomonas Strains Isolated from Chronic Canine Otitis Externa. Jama Vet. Med. B. Infect. Dis.Vet. Public Healty., 47(3):191-196.
6. Ceylan E, Körkoca H, Bozkurt H, Kutroğlu G, Ağaoğlu ZT, Berktaş MM. (2002). Sağlıklı Köpek dışkılarından Oksidaz Pozitif, Gram Negatif Bakterilerin İzolasyonu ve İdentifikasyonu ve Antimikrobiyel Duyarlılıklarının Belirlenmesi. Yüzüncü Yıl Üniv. Vet. Fak. Derg, 12:47-49.
7. Turner PJ. (2008). Meropenem Activity Against European Isolates: Report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 Results. Diagn Microbiol Infect Dis; 60:185-192.
8. Genç N. (2011). Hastane Kökenli İmipenem Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri, Antibiyotik Duyarlılığı ve Mortalitenin Değerlendirilmesi Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık tezi Konya
9. Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST. (1994). Bergey's Manual of Determinative Bacteriology 9. Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, USA.

10. Quinn PJ, Carter ME, Mc Key B, Carter GR. (1994). Clinical Veterinary Microbiology, Wolfe Pub, Spain.
11. Ünal, B. (2005). Değişik Kaynaklardan İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıklarının Tespiti ve Biofilm Oluşumunun Araştırılması. ADÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, Aydın.
12. CLSI (2006): Clinical and Laboratory Standards Institute Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 15th informational supplement. Approved Standard MS100-S16. Wayne, PA, USA.
13. Bauer AU, Kirby WM, Sherris Jc, Turck M (1966): Antibiotic Susceptibility Testing by a Standardized Single :Disc Method. J Clin Pathol, 45:493-494.
14. Tel OY, Keskin O, Zonturlu AK, Arserim NB. (2009). Şanlıurfa Yöresinde Subklinik Mastitislerin Görülme Oranı, Aerobik Bakteri İzolasyonu ve Duyarlı Antibiyotiklerin Belirlenmesi Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi, 23(2):101-106.
15. Türütoğlu H, Ateşoğlu A, Salihoğlu H, Öztürk M. (1995). Marmara Bölgesi Süt İneklerinde Mastitise Neden Olan Aerobik Etkenler. Pendik Vet Mikrobiyol Derg, 26:125-137.
16. Korzh BA, Zlonkevich YAD, Gevkan II. (1990). Role of *Pseudomonas aeruginosa* in Diseases of Calves. Veterinariya (Kiev), 65: 37-41.
17. Ambrosim JA, Almeida FS, Rigobelo EC, Castro AFP, Schocken-Iturrino RP, Quintana JL, Avila FA. (2002). Epidemiological, Antigenic and Pathogenic Profile of Bovine Diarrhea in a Brazilian Cattle Population. Revue Élev. Méd. vét. Pays Trop, 55(1):15-20.
18. Moustafa, A. H.; Hatab, M. E.; El-Latif, M. M. A. (2007). Study on Bacterial Causes of Diarrhoea in Neo-nate Calves in Dakahlia Province. Assiut Veterinary Medical Journal 53 (114): 155-166
19. Okela MA, El-Sheik A, Khadr A, Bekheit AA, Badawy MA. (2010). Aerobic Bacteria and Yeast Associated with Diarrhoea Among Calves. Alexandria Journal of Veterinary Sciences, 30(1):57-70.
20. Hoyle BD, Costerton JW. (1991). Bacterial resistance to Antibiotics: The Role of Biofilms. Progress Drug Rev., 37:91-105.
21. Şahin E, Yürüken Z, Göçmen JS. (2012). Toplumda Kazanılmış Çoklu İlaç Dirençli Nonfermentatif Gram Negatif Bakterilerde Duyarlılık Sonuçları. Pam Tıp Derg, 5(1):15-19.
22. El Sukhon SN. (2002). Isolation and Characterisation of *P.aeruginosa* from Sheep with Fleece Rot in Northern and Middle Jordan, Vet. Dermatol. 13(5):247-251.
23. Ross RG, Balakrishnan G, Anbiah SV. (2001). Antibiogram of Bacteria Isolated from Mastitis Cases of Cattle in Idukki District. Indian Vet. J., 78(11):1066-1067.
24. Sedeek SR, Thabet AER, (2001). Some Studies on Bacterial Causes of Pneumonia in Cattle in Assiut Governate. Assiut Vet. Med. J., 45(90):243-255.
25. Umakanthan, T. (2001). Treatment of Peracute Mastitis with Cefotaxime. A field Trial Report. Indian Vet. J, 78(11):1037-1038.

Yazışma Adresi: Prof. Dr.Oktay KESKİN

**Harran Üniversitesi Veteriner
Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Şanlıurfa**

okeskin@harran.edu.tr