

PSEUDOMONAS AERUGINOSA İZOLATLARININ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARININ YILLAR İÇİNDE DEĞİŞİMLERİNİN İZLENMESİ*

Muhterem YÜCEL, Tevfik YAVUZ, Demet KAYA, Mustafa BEHÇET, C.Elif ÖZTÜRK, İdris ŞAHİN

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konuralp, DÜZCE

ÖZET

Hastane infeksiyonu etkenlerinden olan Pseudomonas aeruginosa birçok antibiyotiğe karşı hızla geliştirdikleri çoğul ilaç direnci ile güncel bir sorun olarak önemlerini sürdüren mikroorganizmalardır. Bu retrospektif çalışmada servis ve yoğun bakım hastalarının çeşitli örneklerinden son üç yılda elde edilen, infeksiyon etkeni ya da kolonizan olarak düşünülen toplam 265 P.aeruginosa suşunun antibiyotiklere direnç oranlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

P.aeruginosa suşları API ID32 GN (BioMerieux, Fransa) kiti kullanılarak tanımlanmıştır. İzole edilen suşların antibiyotik duyarlılıkları CLSI (eski adı:NCCLS) kurallarına uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. İstatistiksel değerlendirme X^2 (Chi-square) testi ile yapılmıştır.

Suşların tümünde; % 26 amikasin, % 42 gentamisin, % 40 seftazidim, % 34 sefepim, % 31 imipenem, % 35 aztreonam, % 29 piperasilin/tazobaktam ve % 30 siprofloksasin direnci gözlenmiştir.

Çalışma sonuçlarımıza göre 2005 yılında amikasinine karşı direnç oranı azalırken, seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam, aztreonam ve siprofloksasin için direnç oranlarında 2003 yılına göre artışlar saptanmış ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05-0.001$).

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, Pseudomonas aeruginosa

SUMMARY

Investigation of Alterations in the Antibiotic Resistance Patterns of Pseudomonas aeruginosa Isolates in Years

Pseudomonas aeruginosa is one of the causes of nosocomial infections and is a contemporary problem because of its multi-drug resistance to major antibiotics. In this retrospective study, antibiotic resistance rates of 265 P.aeruginosa strains isolated from various clinical specimens of patients from intensive care units and clinical wards which were regarded as infectious agents or colonizations were investigated for antibiotic susceptibility profiles.

P.aeruginosa strains were identified with API ID32 GN (BioMerieux, France). Antibiotic susceptibilities of isolated strains were investigated by Kirby-Bauer disk diffusion method according to CLSI (formerly NCCLS) rules. Statistical analysis is performed with Chi-square test.

Resistance to certain antibiotics was revealed as follows: 26 % for amikacin, 42 % for gentamicin, 40 % for ceftazidime, 34 % for cefepime, 31 % for imipenem, 35 % for aztreonam, 29 % for piperacillin/tazobactam and 30 % for ciprofloxacin.

While the resistance to amikacin has decreased in 2005, resistances to certain antibiotics including ceftazidime, cefepime, piperacillin/tazobactam, aztreonam and ciprofloxacin were increased significantly ($p<0.05-0.001$) when compared to 2003.

Keywords: antibiotic resistance, Pseudomonas aeruginosa

Yazışma adresi: Muhterem Yücel. Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konuralp, DÜZCE

Tel.: (0380) 541 41 07

e-posta: muhteremyucel@yahoo.com

Alındığı tarih: 27.07.2006, revizyon kabulü: 02.10.2006

* XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK 2005) Kongresi'nde sunulmuştur (16-20 Kasım 2005, Antalya)

GİRİŞ

Nonfermentatif Gram negatif çomaklar, en zor koşullarda bile üreyebilen, nemli ortamlarda uzun süre canlı kalan ve çok çeşitli klinik tablolara neden olabilen bakterilerdir. Nonfermentatif grup içinde hastane infeksiyonu etkeni olarak en sık *Pseudomonas aeruginosa* izole edilmektedir. *P.aeruginosa* özellikle üriner sistem, solunum sistemi, yara, yanık, dış kulak yolu ve gözde infeksiyona neden olmaktadır⁽⁶⁾.

Birçok antibiyotiğe yüksek oranda direnç göstermesi nedeniyle *Pseudomonas* infeksiyonları oldukça ciddi seyretmekte ve tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaktadır. Antibiyotik direnç durumu hastaneden hastaneye ve hatta kliniklere göre değişiklik gösterebilmektedir⁽⁷⁾. Bu bakteriler karbapenemler dahil birçok antibiyotiğe karşı hızla geliştirdikleri çoğul ilaç direnci, hatta dezenfektanlar içinde bile yaşamaya devam edebilmeleri nedeni ile güncel bir sorun olarak önemlerini sürdürmektedir⁽¹⁾.

Bu çalışmada hastanemizde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının son üç yıldaki direnç durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Suşların izole edildiği hastalara her zaman erişilemediğinden suşların ne kadarının etken, ne kadarının kolonizan olduğu belirlenememiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2003 ve Haziran 2005 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Hastanesi servislerinde yatan hastaların Bakteriyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerinden izole edilen, infeksiyon etkeni ya da kolonizan olarak düşünülen toplam 265 farklı *P.aeruginosa* suşunun, çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları yıllara göre geriye dönük olarak incelenmiştir. Her hastadan tek suş alınmıştır. Klinik örnekler % 5 koyun kanlı agar ve EMB (Eozin Metilen

Mavisi) agara ekilmiştir. Etüvde 37°C’de 18-24 saatlik inkübasyondan sonra saf olarak üreyen bakterilerden tipik aromatik kokusu ve düzensiz büyük kolonileri olan, oksidaz testi olumlu olan bakteriler *P.aeruginosa* olarak şüphelenilmiş ve API ID32 GN (BioMerieux, Fransa) kiti kullanılarak suşlar tanımlanmıştır.

İzole edilen suşların antibiyotik duyarlılıkları, amikasin (AK 30 µg), gentamisin (CN 10 µg), seftazidim (CAZ 30 µg), sefepim (FEP 30 µg), imipenem (IPM 10 µg), aztreonam (ATM 30 µg), piperasilin/tazobaktam (TPZ 100/10 µg), siprofloksasin (CIP 5 µg) diskleri (Oxoid, İngiltere) kullanılarak CLSI (eski adı:NCCLS) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır⁽⁸⁾. Duyarlılık deneylerimizde *P.aeruginosa* ATCC 27853 periyodik olarak kontrol suşu olarak kullanılmaktadır.

İstatistiksel değerlendirme X² (Chi-square) testi ile yapılmıştır.

BULGULAR

Toplam 265 *P.aeruginosa* suşunun izole edildiği klinik örneklerin dağılımı tablo 1’de, yıllara göre antibiyotik direnç oranları ise tablo 2’de gösterilmiştir. *P.aeruginosa* suşları en sık solunum yolu (% 48) örneklerinden izole edilmiştir.

Tablo 1: 265 *P.aeruginosa* suşunun klinik örneklere dağılımı.

| Klinik örnek | Sayı | % |
|----------------------|------|----|
| Trakeal aspirat | 59 | 22 |
| İdrar | 58 | 22 |
| Yara yeri | 41 | 15 |
| Balgam | 38 | 14 |
| Bronkoalveolar lavaj | 32 | 12 |
| Kan | 21 | 8 |
| Diğer | 16 | 6 |
| Toplam | 265 | |

Tablo 2: *P.aeruginosa* suşlarında yıllara göre antibiyotik direnci (n, %) ve 2003-2005 farkının p değeri.

| Antibiyotik | 2003 (n=114) | 2004 (n=69) | 2005 (n=82)* | Toplam (n=265) | 2003-2005 p |
|------------------------|--------------|-------------|--------------|----------------|-------------|
| Amikasin | 32 (28) | 26 (38) | 12 (15) | 70 (26) | < 0.05 |
| Gentamisin | 43 (38) | 32 (46) | 35 (43) | 110 (42) | > 0.05 |
| Seftazidim | 33 (29) | 22 (32) | 50 (61) | 105 (40) | < 0.001 |
| Sefepim | 34 (30) | 19 (28) | 36 (44) | 89 (34) | < 0.05 |
| İmipenem | 31 (27) | 19 (28) | 32 (39) | 82 (31) | > 0.05 |
| Aztreonam | 35 (31) | 20 (29) | 37 (45) | 92 (35) | < 0.05 |
| Piperasilin/tazobaktam | 29 (25) | 17 (25) | 32 (39) | 78 (29) | < 0.05 |
| Siprofloksasin | 26 (23) | 21 (30) | 32 (39) | 79 (30) | < 0.05 |

*Ocak-Haziran

2003, 2004, Ocak-Haziran 2005 yılları sonuçlarının karşılaştırılmasında imipenem ve gentamisin için antibiyotik direnç oranlarında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Amikasinde 2005 yılında, diğer yıllara göre antibiyotik direnç oranlarında azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Laboratuvarımızda seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam, aztreonam ve siprofloksasine direnç oranlarında 2005 yılında, 2003 yılına göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptanmıştır ($p<0.05-0.001$).

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda saptanan *Paeruginosa* suşlarında antibiyotiklere direnç oranları tablo 3'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Paeruginosa infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotik seçenekleri bu türün intrinsek direnç özellikleri nedeniyle kısıtlıdır. Antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, kinolonlar, güvenilir antibakteriyel etkinlikleri nedeniyle *Pseudomonas* infeksiyonlarında sık kullanılan antimikrobiyal ajanlardır. Bu grup antibiyotikler sıklıkla aminoglikozidlerle kombine edilerek tedavide kullanılmaktadır. Aminoglikozidler arasında amikasin, daha az sayıda aminoglikozid modifiye edici enzimden etkilenmesi nedeniyle *Pseudomonas* ve diğer Gram negatif bakteri infeksiyonlarında grubun diğer üyelerine kıyasla daha etkilidir⁽⁹⁾. *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinde aminoglikozidler kombine tedavinin bir parçası olarak kullanılmakta olup, tek başlarına kullanılmaları önerilmemektedir⁽⁶⁾.

Amikasinine karşı 2005 yılında saptadığımız % 15'lik direnç oranı 2003 ve 2004 yıllarına göre daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Suşların toplamında amikasinine karşı bulduğumuz % 26'lık direnç oranı Ardıç ve ark.⁽¹⁾'nin belirttiği % 34 ile Ersöz ve ark.⁽⁴⁾'nin belirttiği % 32 direnç oranlarına yakın görülmeyle birlikte; çeşitli çalışmalarda % 2-65 arasında

değişen oranlarda direnç saptanmıştır^(2,3,5,6,7).

Çalışmamızda gentamisine karşı suşların toplamında % 42 oranında direnç gözlenmiştir. Direnç oranlarında 2003-2005 yılları arasında anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda gentamisine karşı % 14-65 arasında direnç oranları bildirilmiştir^(1,3,7).

Pseudomonas infeksiyonlarında ilk tercih edilen sefalosporinlerden biri seftazidimdir. Çalışmamızda seftazidime 2003 yılında % 29, 2004 yılında % 32 oranında direnç gözlenirken 2005 yılında direnç oranında (% 61) ciddi bir artış görülmüştür ($p<0.001$). Ülkemizde yapılan çalışmalarda seftazidim direnci % 13-68 arasında değişmektedir (Tablo 3). Tüm suşlardan elde edilen % 40 seftazidim direnci Ardıç ve ark.⁽¹⁾'nin belirttiği direnç oranıyla aynı bulunmuştur. Hastane kökenli Gram negatif çomaklarla gelişen infeksiyonların tedavisinde yeğlenen bir diğer antibiyotik olan sefepimin ise AmpC tipi kromozomal beta-laktamazlara karşı üçüncü kuşak sefalosporinlere kıyasla daha stabil olması nedeniyle *Paeruginosa*'ya karşı da yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir⁽⁹⁾. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre 2005 yılında sefepime görülen % 44 direnç oranı 2003 yılına göre artmıştır ($p<0.05$). Yapılan çalışmalarda yoğun bakım hasta izolatlarında daha fazla olmakla birlikte sefepime karşı bildirilen direnç oranları % 3.2-65 arasında değişmektedir (Tablo 3).

Karbapenemler, bakteriyel dirence karşı geliştirilmiş en geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler olarak bilinmekle birlikte, özellikle son dönemlerde *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* izolatlarında karbapenamaz üretimindeki artış, bu antibiyotiklere karşı direnci de beraberinde taşımaktadır. Bu enzim halen tedaviyi ciddi boyutlarda olumsuz etkileme de, gelecek için sorun yaratabileceği endişesi gözardı edilmemelidir⁽¹⁾. Yapılan çalışmalarda imipeneme karşı yoğun bakım hastalarında daha fazla olmak üzere % 11-59 arasında direnç oranları bildirilmiştir (Tablo 3). Hastane infeksiyonu izolatlarından Ardıç ve ark.⁽¹⁾'nin % 29 ile Ersöz ve ark.⁽⁴⁾'nin % 24'lük imipenem direnç oranları çalışmamızda elde ettiğimiz % 31 direnç oranı ile uyumlu görülmektedir.

Beta-laktam antibiyotiklerden aztreonam ve piperasilin/

Tablo 3: Yapılan bazı çalışmalarda *Paeruginosa*'nın antibiyotiklere direnç oranları (%).

| Antibiyotik | Ardıç ve ark ¹ . 2003 | Ersöz ve ark ⁴ . 2002 | Gültekin ve ark ⁶ . 2002-2003 | Gündüz ve ark ⁷ . 1999-2002 | Demirtürk ve Demirdal ³ . 1999 | Demirtürk ve Demirdal ³ . 2001 | Flamm ve ark ⁵ . 1999-2002 | Bonfiglio ve ark ² . 1995 | Bu çalışma 2003-2005 |
|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|---|--|--|--|---|-------------------------|
| Amikasin | 34 | 32 | 2 | 6.3 | 60 | 65 | 7 | 10.6 | 26 |
| Gentamisin | 65 | 44 | 14 | 51.6 | 32 | 41 | 19 | - | 42 |
| Seftazidim | 40 | 38 | 18 | 14.7 | 51 | 68 | 13 | 13.3 | 40 |
| Sefepim | - | 21 | - | 3.2 | 45 | 65 | 10 | - | 34 |
| İmipenem | 29 | 24 | 11 | 15.8 | 48 | 59 | 14 | 19.3 | 31 |
| Aztreonam | 47 | 38 | 13 | - | - | - | - | - | 35 |
| Piperasilin/tazobaktam | 43 | - | - | - | 65 | 69 | 11 | - | 29 |
| Siprofloksasin | 40 | 9 | 7 | 9.5 | 49 | 60 | 31 | 31.9 | 30 |

tazobaktam direncinde de sırasıyla 2005 yılında saptanan % 45 ve % 39'luk direnç oranları 2003 (% 31, % 25) yılına göre artmıştır ($p<0.05$). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda aztreonam ve piperasilin/tazobaktam için direnç oranları sırasıyla % 13-47 ve % 11-69 olarak bildirilmiştir (Tablo 3).

Pseudomonas infeksiyonlarının tedavisinde kinolonlar da tek başlarına ya da diğer antibiyotiklerle (örneğin beta-laktamlarla) kombine edilerek kullanılabilir. *P.aeruginosa* dahil hastane kökenli Gram negatif bakterilere en etkili kinolon olarak siprofloksasin bulunmuştur⁽⁹⁾. Bu çalışmada 2005 yılında siprofloksasine karşı saptanan % 39'luk direnç oranı 2003 (% 23) yılına göre artmıştır ($p<0.05$). Tüm suşlardan elde edilen % 30'luk direnç oranı Flamm ve ark.⁽⁵⁾'nin çeşitli klinik izolatlardan belirttiği % 31, Bonfiglio ve ark.⁽²⁾'nin belirttiği % 31.9'luk direnç oranlarıyla uyumlu görülmektedir. Ülkemizde hastane infeksiyonlarından izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında siprofloksasine karşı direnç oranları % 7-40 arasında bildirilmektedir^(1,4,6,7). Demirtürk ve Demirdal⁽³⁾ ise yoğun bakım hasta izolatlarından % 65 oranında siprofloksasin direnci bildirmişlerdir.

Sonuç olarak çalışmamızda amikasin dirençte 2005 yılında azalma görülürken seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam, aztreonam ve siprofloksasin için ise 2005 yılında görülen direnç oranlarında 2003 yılına göre artışlar gözlenmiştir. Antibiyotiklere direnç oranlarının yıllara göre değişiklik göstermesi, *Pseudomonas* infeksiyonlarında hastanemizde başta piperasilin/tazobaktam olmak üzere sefepim ve seftazidimin sıklıkla kullanımı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenlerle, tedavinin antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre planlanmasının ve çabuk direnç gelişimi nedeniyle tedavi sırasında da kültür isteğinin yapılmasının uygun olacağı, ampirik tedavinin zorunlu olduğu durumlar için hastanelerin kendi tedavi protokollerini belirlemelerinin yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ardıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T: Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, ANKEM Derg 2004;18(3):145-8.
2. Bonfiglio G, Carciotto V, Russo G et al: Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. An Italian survey, J Antimicrob Chemother 1998;41(2):307-10.
3. Demirtürk N, Demirdal T: Antibiyotiklerde direnç sorunu, Kocatepe Tıp Derg 2004;5(2):17-21.
4. Ersöz G, Otağ F, Bayındır İ, Kandemir Ö, Aslan G, Kaya A: Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnci ve karbapenemlere dirençli suşlar için meropenemin MİK değerleri, ANKEM Derg 2004; 18(1):28-31.
5. Flamm RK, Weaver MK, Thornsberry C, Jones ME, Karlowsky JA, Sahm DF: Factors associated with relative rates of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates tested in clinical laboratories in the United States from 1999 to 2002, Antimicrob Agents Chemother 2004;48(7):2431-6.
6. Gültekin B, Eyigör M, Aydın N: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2004; 18(1):1-4.
7. Gündüz T, Sivrel Arısoy A, Algün Ü, Borand H, Özbakkaloğlu B: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiklere direnci, İnfeksiyon Derg 2005;19(3):353-6.
8. National Committee for Clinical and Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. NCCLS Document, 6 th ed., Approved Standart M2-A6(M100-57), NCCLS, Wayne, Pa (1997).
9. Şener AG, Atay T, Gülay Z, Türker M: Çoklu dirençli *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde siprofloksasin-amikasin, siprofloksasin-sefepim, seftazidim-amikasin, sefepim-amikasin kombinasyonlarının in-vitro sinerjistik etkinliklerinin araştırılması, ANKEM Derg 2003;17(4):388-92.