

PSEUDOMONAS AERUGINOSA İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRMESİ: ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE AZALAN DUYARLILIK*

Elif AKTAŞ, H. Agah TERZİ, Canan KÜLAH, Füsün CÖMERT

Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK

ÖZET

Hastanemizde Haziran 2005-Ocak 2010 arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 570 *Pseudomonas aeruginosa* izolatının CLSI kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile belirlenen antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiş ve sonuçlar, Ocak 2002-Haziran 2005 arasında yine hastanemizde izole edilen suşlara ait sonuçlar ile karşılaştırılmıştır.

Son dönemde en yüksek duyarlılık oranları amikasin (% 78) ve tobramisin (% 77) için, en düşük oranlar ise aztreonam (% 57) ve siprofloksasin (% 56) için alınmıştır.

2005-2010 yıllarında izole edilen suşlarda duyarlılık oranlarının, 2002-2005 yıllarındaki suşlara göre imipenem, seftapim, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, amikasin ve siprofloksasin için anlamlı derecede ($p<0.05-0.001$) azaldığı belirlenmiştir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik duyarlılığı, direnç eğilimi, *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

The Evaluation of Antibiotic Susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates: Decreasing Susceptibilities to Various Antibiotics

The susceptibilities of 570 *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from various clinical samples in our hospital between June 2005 and January 2010 were determined by Kirby-Bauer disk diffusion method according to the guidelines of the CLSI. The results were compared with those reported from the same hospital for isolates obtained between January 2002 and June 2005.

The recent results revealed that susceptibilities of the isolates to amikacin (78 %) and tobramycin (77 %) were highest while susceptibilities to aztreonam (57 %) and ciprofloxacin (56 %) were lowest.

The susceptibility rates of isolates obtained between 2005-2010 were significantly lower for imipenem, cefepime, ceftazidime, piperacillin-tazobactam, amikacin ve ciprofloxacin when compared to those reported between 2002-2005 ($p<0.05-0.001$).

Keywords: antibiotic susceptibility, *Pseudomonas aeruginosa*, resistance trend

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa'nın etken olduğu hastalıklar yüzeysel deri infeksiyonundan fulminan sepsise kadar geniş bir grupta yer almaktadır⁽²⁾. *P.aeruginosa* dünya çapında nozokomiyal infeksiyonların % 10-15'inden sorumludur⁽¹⁾. Bakterinin hem doğal direncine hem de

birçok antibiyotik grubuna direnç geliştirme kabiliyetine bağlı olarak bu infeksiyonların tedavisi çoğu kez zordur⁽¹⁶⁾.

Dünya genelinde yapılan surveyans çalışmalarında farklı ülkelerden ve bölgelerden izole edilen *P.aeruginosa* izolatlarının antimikrobial duyarlılık oranları zamanla değişmektedir. SENTRY antimikrobiyal surveyans programının

İletişim adresi: Elif Aktaş, Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK
Tel.: (0372) 261 24 40, GSM: (0533) 490 23 38
e-posta: drelifaktas@yahoo.com

Alındığı tarih: 18.05.2010, revizyon kabulü: 02.09.2010

*Güllhane Mikrobiyoloji Günleri: Antimikrobik Kemoterapi: Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler'de sunulmuştur. Poster No.59 (20-22 Nisan 2010, İstanbul)

1997-2007 tarihleri arasındaki çalışmada Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde piperasilin-tazobaktam en etkili antipsödomonal ilaç olarak bulunurken 2003-2008 yılları arasında Çin’de yapılan bir surveyans çalışmada ise meropenem en etkili antipsödomonal olarak bulunmuştur^(10,21). Antimikrobiyal ajanların duyarlılık oranları aynı hastane içindeki servisler arasında bile değişim gösterebilmektedir. Antimikrobiyal ajanların kullanım politikaları bunun en sık nedeni olmakla birlikte hastanenin yapısı, enfeksiyon kontrolü, hastaların özellikleri de direnç profillerini değiştiren sebeplerdir⁽⁸⁾.

Bu çalışmada Haziran 2005-Ocak 2010 tarihleri arasında hastanemizde izole edilen 570 *P.aeruginosa* izolatının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi ve elde edilen verilerin daha önceki verilerle (Ocak 2002-Haziran 2005) karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada hastanemizde Haziran 2005-Ocak 2010 arasında tedavi gören hastaların çeşitli örneklerinden izole edilen 570 *P.aeruginosa* izolatının antibiyotik duyarlılıkları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastadan elde edilen benzer antibiyotik duyarlılığında olan izolatlardan bir tanesi çalışmaya dahil edilmiştir.

Bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri: Bakteri tanımlaması konvansiyonel yöntemler kullanılarak yapılmıştır⁽²²⁾. Antibiyotik duyarlılık testleri, Clinical and

Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Kalite kontrolü için *P.aeruginosa* ATCC 27853 suşu kullanılmıştır⁽³⁾.

İstatistiksel analiz: Haziran 2005-Ocak 2010’da izole edilen suşlardaki duyarlılık oranları ile hastanemizde Ocak 2002-Haziran 2005’de elde edilmiş sonuçlar⁽⁴⁾ SPSS 11.0 paket programı kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada değerlendirilen 570 izolatın 247’si (% 43) solunum sistemi örneklerinden (balgam, trakeal aspirat, bronşiyal ve bronkoalveolar yıkama), 114’ü (% 20) yara örneklerinden (diyabetik ayak ve dekübit ülserleri), 75’i (% 13) kandan, 58’i (% 10) idrardan, 45’i (% 8) doku örneklerinden, 16’sı (% 3) kateterlerden ve 15’i (% 3) steril vücut sıvılarından (plevral ve periton sıvı örnekleri) elde edilmiştir.

Ocak 2002-Haziran 2005’deki çalışma ile⁽⁴⁾ Haziran 2005-Ocak 2010’a ait bu çalışmada elde edilen duyarlılık sonuçları Tablo 1’de karşılaştırılmıştır. İmipenem, sefepim, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, amikasin ve siprofloksasin için belirlenen duyarlılık azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İmipenem ve seftazidime duyarlılık azalması daha belirgin ($p<0.001$) olmuştur. Buna karşılık meropenem etkinlik oranını korumuştur. Amikasinin önceki verilerle benzer olarak izolatların tümüne en etkili antibiyotik olduğu gözlenmiştir. Etkinliği

Tablo 1. İki dönemde izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında antibiyotiklere duyarlı suş sayıları ve (yüzde) oranları.

	Ocak 2002-Haziran 2005* (Denenen suş sayısı 224-295)	Haziran 2005-Ocak 2010 (Denenen suş sayısı 570)	p
İmipenem	217 (74)	352 (62)	<0.001
Meropenem	160 (68)	381 (67)	>0.05
Sefepim	221 (78)	402 (71)	<0.05
Seftazidim	234 (81)	393 (69)	<0.001
Aztreonam	147 (50)	327 (57)	>0.05
Piperasilin	215 (74)	415 (73)	>0.05
Piperasilin-tazobaktam	198 (80)	411 (72)	<0.05
Tobramisin	166 (74)	439 (77)	>0.05
Gentamisin	151 (60)	372 (65)	>0.05
Amikasin	243 (84)	442 (78)	<0.05
Siprofloksasin	182 (62)	321 (56)	<0.02

*4 no.lu kaynakta bildirilen veriler.

en yüksek beta-laktam antibiyotiklerin piperasilin, piperasilin-tazobaktam ve sefepim olduğu belirlenmiştir. İmipeneme duyarlılık % 62 iken meropeneme duyarlılık % 67 bulunmuştur. Siprofloksasine düşük duyarlılık gözlenmiştir.

Ocak 2002-Haziran 2005'deki çalışmadan⁽⁴⁾ elde edilen izolatların 128'i (% 43) yoğun bakım hastalarından izole edilmişken bu çalışmadaki örneklerin 353'ü (% 62) yoğun bakım ünitelerinden izole edilmiştir. Yoğun bakımdan elde edilen izolatların sayısındaki bu artış yapılan istatistiksel analizde anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

İzolatların elde edildikleri klinik örneklerle göre antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde solunum örneklerinden elde edilen izolatlarda daha düşük duyarlılık oranları dikkati çekmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Klinik örneklerden izole edilen suşlarda duyarlı suş sayıları ve yüzde oranları*.

Antibiyotik	Solunum sistemi n:247	Yara n:114	Kan n:75	İdrar n:58
İmipenem	141 (57)	69 (61)	46 (61)	47 (81)
Meropenem	150 (61)	77 (68)	51 (68)	52 (90)
Sefepim	165 (67)	67 (59)	60 (80)	47 (81)
Seftazidim	165 (67)	72 (63)	52 (69)	48 (83)
Aztreonam	131 (53)	64 (56)	49 (65)	38 (66)
Piperasilin-tazobaktam	166 (67)	80 (70)	59 (79)	49 (84)
Tobramisin	173 (70)	87 (76)	63 (84)	51 (88)
Gentamisin	132 (53)	77 (68)	58 (77)	43 (74)
Amikasin	178 (72)	84 (74)	64 (85)	47 (81)
Siprofloksasin	130 (53)	61 (54)	59 (79)	34 (59)

*Suşların % 10'dan fazlasının izole edildiği örnekler dikkate alınmıştır.

TARTIŞMA

Yakın zamanda yapılan geniş kapsamlı sürveyans çalışmalarında *P.aeruginosa* izolatlarına en etkili antibiyotik olarak piperasilin-tazobaktam gösterilmektedir^(10,17,19). Bunu sırasıyla meropenem ve piperasilin izlemektedir⁽¹⁰⁾. Ülkemizde yapılan çok merkezli sürveyans çalışmalarında da benzer olarak piperasilin-tazobaktam en etkili antibiyotik olarak bildirilmesine rağmen bölgesel çalışmalarda elde edilen sonuçlarda amikasin de en etkili antibiyotikler arasında gösterilmektedir^(5-7,12,18,20,23). Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda amikasin direnci % 1-34 arasında değişmektedir^(5,6,9,11,12,18,20,23). Ülkemizdeki bölgesel çalışmalara benzer

olarak bizim izolatlarımız için en etkili antibiyotığın amikasin (% 78 duyarlı) olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen veriler, Ocak 2002-Haziran 2005 dönemi verileri ile karşılaştırıldığında bu iki dönem arasında amikasin duyarlılığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir. Amikasinden farklı olarak gentamisin duyarlılık oranlarında azalma gözlenmemiş, bu durumun amikasinin kombinasyon tedavilerinde gentamisine göre daha çok tercih edilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda değerlendirilen izolatların siprofloksasin duyarlılığı % 56 olarak bulunmuştur ve önceki verilerimizle⁽⁴⁾ karşılaştırıldığında duyarlılıkta anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *P.aeruginosa* izolatlarında siprofloksasine % 9⁽¹²⁾ ile % 46⁽¹¹⁾ arasında direnç gözlenmiştir^(5,6,9,15,18,20,23). Jones ve ark.⁽¹⁰⁾'nın yaptığı geniş kapsamlı bir sürveyans çalışmasında siprofloksasin duyarlılığı % 71.5 olarak değerlendirilmiştir.

Zhanel ve ark.⁽²⁴⁾'nın *P.aeruginosa*'nın çeşitli örnekler için antibiyotiklere duyarlılıklarını değerlendirdiği bir çalışmada amikasin bütün örneklerde en etkili antibiyotik olarak dikkat çekmektedir. Başka bir çalışmada ise tobramisin tüm örneklerde etkinliği en yüksek olan ilaç olarak gösterilmektedir⁽¹³⁾. Çalışmamızda solunum yolu izolatları için amikasin, yara izolatları için tobramisin, kan izolatları için amikasin, idrar izolatları için meropenemin en etkili antibiyotikler olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda 5 yıllık süre içinde imipenem, sefepim, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, amikasin ve siprofloksasin için belirlenen duyarlılık oranlarının Ocak 2002-Haziran 2005 arasında yapılan değerlendirmeye göre azaldığı dikkati çekmiştir. Hastanemizde 2005 yılından sonra yatak sayısının iki kat artmasının, ilimizde mevcut olan tam teşekküllü tek ve en büyük yoğun bakıma sahip olması nedeniyle sürekli debil hastaların kabulü zorunluluğunun ve bu nedenlerle de antibiyotik kullanımının artmış olmasının, bunların yanısıra bu çalışmada izole edilen örnekler arasında yoğun bakımlardan izole edilen solunum yolu örnekleri gibi dirençli izolatların sayısal olarak daha fazla bulunmasının bu sonuca yol açtığı düşü-

nülmüştür. Hastanemizde iki dönem arasında antibiyotik kullanım oranında ne kadar artış olduğuna dair sayısal bir veri elde etmek güç olmasına rağmen yoğun bakım, servis ve ayakta hastalarda antimikrobiyal kullanımı ve duyarlılık oranları üzerine yapılan çalışmalarda yoğun bakım izolatlarında antimikrobiyal ilaç kullanımının daha fazla ve buna bağlı olarak duyarlılığın daha düşük olduğu gösterilmiştir⁽¹⁴⁾.

Antibiyotik duyarlılıklarının ülke ve bölgeler hatta hastaneler arasında farklı zamanlarda değişebileceği unutulmamalıdır. Direnç gelişiminin sürekli izlenmesi ve duyarlılık eğilimlerinin belirlenmesi tedavi politikalarının oluşturulmasında faydalı olacaktır.

Teşekkür: Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğr. Gör. Füzuran Köktürk'e çalışmamızın istatistiksel analizindeki katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Blanc DS, Petignat C, Janin B, Bille J, Francioli P: Frequency and molecular diversity of *Pseudomonas aeruginosa* upon admission and during hospitalization: a prospective epidemiologic study, *Clin Microbiol Infect* 1998;4(5):242-7.
2. Blondel-Hill E, Henry DA, Speert DP: *Pseudomonas*, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Landry ML, Jorgensen JH (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9.baskı" kitabında s. 734-48, ASM Press, Washington, DC (2007).
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri editörü: D.Gür): Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; Ondokuzuncu bilgi eki, Türk Mikrobiyol Cem Yayını, İstanbul (2009).
4. Cömert FB, Külah C, Aktaş E, Eroğlu Ö, Özlü N: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde 2002-2005 yılları arasında izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *MediForum* 2005;3(1,2,3):14-8.
5. Dündar D, Sönmez Tamer G: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: üç yıllık değerlendirme, *ANKEM Derg* 2009;23(1):17-21.
6. Eyigör M, Telli M, Tiryaki Y, Okulu Y, Aydın N: Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2009;23(3):101-5.
7. Gur 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(4):383-9.
8. Gündüz T, Sivrel Arısoy A, Algün Ü, Borand H, Özbakkaloğlu B: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiklere direnci, *İnfeksiyon Derg* 2005;19(3):353-6.
9. Güven Ö, Ünver D, Özdemir S, Gönüllü N, Küçükbaşmacı Ö, Altaş K: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin antibiyotiklere duyarlılıkları ve beta-laktam direnç fenotipleri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2008;38(3-4):112-6.
10. Jones RN, Stilwell MG, Rhomberg PR, Sader HS: 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(3):331-4.
11. Kalem F, Gündem NS, Feyzioğlu B, Arslan U, Tuncer İ: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2008;22(3):123-6.
12. Kireççi E, Sevinç İ: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2008;22(4):209-12.
13. Kuster SP, Ruef C, Zbinden R et al: Stratification of cumulative antibiograms in hospitals for hospital unit, specimen type, isolate sequence and duration of hospital stay, *J Antimicrob Chemother* 2008;62(6):1451-61.
14. Lang A, De Fina G, Meyer R et al: Antimicrobial use and susceptibility rates in isolates from intensive care unit and other nosocomial inpatient and outpatient areas, *New Microbiol* 2001;24(1):47-56.
15. Özdemir M, Erayman İ, Türk Dağı H, Baykan M, Baysal B: Hastane enfeksiyonu etkeni *Pseudomonas* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2009;23(3):122-6.
16. Pechere JC, Köhler T: Patterns and modes of beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Microbiol Infect* 1999;5(Suppl 1):S15-8.
17. Rhomberg PR, Jones RN: Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65(4):414-26.
18. Tunçoğlu E, Yenişehirli G, Bulut Y: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2009;23(2):54-8.

19. 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.
20. Üstün C: Hastane kökenli karbapenem dirençli ve duyarlı *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları, *ANKEM Derg* 2010;24(1):1-6.
21. Wang H, Chen M, Ni Y et al: Antimicrobial resistance among clinical isolates from the Chinese Meropenem Surveillance Study (CMSS) 2003-2008, *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(3):227-34.
22. York MK: Aerobic bacteriology, "Isenberg HD (ed): Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2.baskı" kitabında 3.1.1-3.18.2.21, ASM Press, Washington, DC (2007).
23. Yurtsever SG, Kurultay N, Çeken N ve ark: Yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2009;23(1):34-8.
24. Zhanel GG, DeCorby M, Laing N et al: Antimicrobial resistant pathogens in intensive care units in Canada: Results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) Study, 2005-2006, *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(4):1430-7.