

ALT SOLUNUM YOLU ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI*

Yeşim ÖZTÜRK BAKAR, Nevriye GÖNÜLLÜ, Seher AKKUŞ, Münevver SADUNOĞLU GÜLER,
Gökhan AYGÜN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

P.aeruginosa hastane infeksiyonlarında en sık saptanan etkenlerden biridir. Bakterinin hem doğal direnci hem de anti-biyotiklere direnç geliştirme kabiliyeti, meydana gelen infeksiyonların tedavisinde zorluklar meydana getirmektedir.

Ocak 2016-Ocak 2017 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen alt solunum yolu örneklerinden izole edilen 278 *P.aeruginosa* suşu çalışmaya alınmıştır. İdentifikasyon, manuel yöntemler ve otomatize sistem ile yapılmıştır.

Çalışılan 278 *P.aeruginosa* suşu kolistine % 98, piperasilin-tazobaktama % 76, meropeneme % 75, siprofloksasin ve amikasin % 71, imipeneme % 70, sefepime % 68, levofloksasin ve seftazidime % 66, gentamisine % 60 ve netilmisine % 53 duyarlı bulunmuştur.

Hastanelerde direnç profilinin belirlenmesi doğru ampirik tedavi seçimine katkı sağlayabilir ve buna bağlı direnç gelişimini önleyebilir.

Anahtar sözcükler: alt solunum yolu örnekleri, antibiyotik direnci, *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

Antibiotic Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Low Respiratory Tract Samples

P.aeruginosa is one of the most common etiologic agents in hospital infections. Both the natural resistance and the ability of bacteria to develop antibiotic resistance cause difficulties in the treatment of infectious diseases.

Between January 2016 and January 2017, 278 *P.aeruginosa* strains isolated from the lower respiratory tract samples sent to Cerrahpaşa Medical Faculty Medical Microbiology Laboratory were taken in to study. Identification was done by manual methods and automated system.

Of the 278 *P.aeruginosa* isolates studied, susceptibility rates were as follows: colistin 98 %, piperacillin-tazobactam 76 %, meropenem 75 %, ciprofloxacin and amikasin 71 %, imipenem 70 %, cefepime 68 %, levofloxacin and ceftazidime 66 %, gentamicin 60 %, and netilmicin 53 %.

Determining the resistance profile in hospitals may contribute to the selection of the correct empirical treatment and may prevent the development of resistance caused by inappropriate treatment.

Keywords: antibiotic resistance, lower respiratory tract specimens, *Pseudomonas aeruginosa*

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa non-fermenter, aerobik, oksidaz pozitif, Gram negatif çomak şeklinde bir bakteridir. *P.aeruginosa*

hastane infeksiyonlarında en sık saptanan etkenlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır⁽⁷⁾.

P.aeruginosa nozokomiyal solunum yolu infeksiyonlarına neden olmakla birlikte,

İletişim adresi: Nevriye Gönüllü, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
Tel: (0212) 414 30 00/22462; GSM: (0543) 460 27 67
e-posta: nevriyegonullu@yahoo.com

Alındığı tarih: 08.09.2017, Yayına kabul: 01.12.2017

* XVIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No. 229 (22-26 Mart 2017, Belek-Antalya)

derinin ektima gangrenosumu, yara infeksiyonları, pulmoner hastalıklar (özellikle kistik fibrozisli bireylerde), nozokomiyal üri-ner sistem infeksiyonları, endokardit, yanık ve travmayı takip eden infeksiyonlar ile daha nadir olarak menenjitte neden olabilir⁽⁷⁾. İmmün yetmezliği ve malign hastalığı olan kişilerde, yaşlılarda, ağır yanıklı kişilerde en önemli infeksiyon etkenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bakterinin hem doğal direnci hem de antibiyotiklere direnç geliştirme kabiliyeti, meydana gelen infeksiyonların tedavisinde çoğu kez zorluklar meydana getirmektedir⁽⁹⁾.

P.aeruginosa suşlarında antibiyotiklere çeşitli mekanizmalarla direnç gelişmektedir. Bu direnç mekanizmaları kromozomal AmpC sefalosporinaz derepresyonu, plazmid ve integron aracılı beta-laktamazlar, azalmış dış membran geçirgenliği, aktif efluks sisteminin aşırı ekspresyonu, aminoglikozid modifiye edici enzimlerin sentezi, 16S rRNA metilaz, topoizomeraz II ve IV enzimlerinde yapısal değişiklikler ile bakterinin dış mebranındaki değişikliklerden oluşmaktadır. Asıl endişe verici olan ise bu mekanizmaların sıklıkla eş zamanlı birlikte görülmesi ve çoğul antibiyotik direncidir⁽⁷⁾. Bu durum *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisini güçleştirmektedir. *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotik seçenekleri bu türün intrinsek direnç özellikleri nedeniyle kısıtlıdır. Antipsödomonal penisilinler, bazı sefalosporinler (seftazidim ve sefepim gibi), karbapenemler, kinolonlar, güvenilir etkinlikleri nedeniyle sık kullanılmaktadır. Bu grup antibiyotikler direnç gelişimini azaltmak için sıklıkla aminoglikozidlerle kombine edilerek tedavide kullanılmaktadır⁽³⁾.

Aminoglikozidlere karşı direnç sıklıkla aminoglikozid modifiye edici enzimler

ve membran geçirgenliğinde azalma sonucu ortaya çıkar. Amikasin bu enzimlerin etkisine en dirençli aminoglikozid olduğundan, en çok tercih edilen aminoglikoziddir⁽⁹⁾.

P.aeruginosa'nın sorumlu olduğu hastane infeksiyonları arasında yer alan pnömoniler ve septisemilerde ölüm oranı % 30'lara ulaşmaktadır. *P.aeruginosa*'nın dirençli suşlarının neden olduğu, mortalitesi ve tedavi maliyeti yüksek olan infeksiyonlar için etkili antibiyotiğin seçimi klinik önem taşımaktadır⁽⁹⁾.

Birçok antibiyotiğe hızla direnç geliştirebilmesi nedeniyle tedavide güçlükler yaşanmaktadır. Suşların antibiyotik dirençlerinin bilinmesi ampirik tedavide uygun antibiyotiğin seçilmesi için önemlidir. Bu nedenle merkezimizde alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığı incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2016 - Ocak 2017 tarihleri arasında farklı hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen 278 *P.aeruginosa* suşu çalışmaya alınmıştır. Suşların identifikasyonu manuel olarak koloni morfolojisi, karakteristik koku, Gram boyama özelliği, oksidaz testi, üç şekerli demirli (TSİ) besiyerinde şekerleri fermente etme özelliği, pigment oluşturma, 42°C'de üreme özelliği ve otomatize Phoenix (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, USA) sistemi ile yapılmıştır. Suşların seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam, meropenem, imipenem, amikasin, gentamisin, netilmisin ve kolistine karşı duyarlılık oranları test edil-

miştir. Antibiyotik duyarlılık deneyleri Phoenix (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, USA) otomatize sistem ve Kirby Bauer disk difüzyon yöntemleriyle yapılmış ve The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir⁽⁶⁾.

BULGULAR

Örnekler, en fazla % 31.4 oranıyla Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nden, % 25.6 Çocuk Hastalıkları Göğüs Polikliniği'nden, % 6.5 Göğüs Hastalıkları Servisi'nden, % 5.4 Çocuk Hastalıkları Acil Polikliniği'nden, % 5.4 Çocuk Hastalıkları Enfeksiyon Servisi'nden ve % 26.7 diğer servislerden gönderilmiştir. *P.aeruginosa* suşlarının % 36'sı çocuk % 64'ü erişkin hastalardan izole edilmiştir.

Örneklerimizden izole ettiğimiz *P. aeruginosa* suşları için en yüksek duyarlılık oranı % 98 ile kolistin için saptanmış, en düşük duyarlılık oranı ise % 53 ile netilmisin için saptanmıştır. Diğer antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

P.aeruginosa; ampisilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, sefalosporinler gibi pek çok antibiyotik grubuna doğal dirençlidir. Aynı zamanda kullanılan kısıtlı sayıda ki antibiyotiğe hızla direnç geliştirmekte hatta tedavi sırasında duyarlılık durumu değişebilmektedir. Bu nedenle her hastanede mevcut *P.aeruginosa* duyarlılığının belirlenmesi doğru antimikrobiyal tedavi seçimi ile direnç gelişimini azaltacaktır⁽⁴⁾.

Çalışmamızda *P.aeruginosa* izolatlarının en duyarlı olduğu antibiyotik % 98 ile kolistin olarak saptanmış, bunu piperasiline-tazobaktam ile karbapenemler izlemiştir. Bu durum kritik ünitelerde izlenen hastalarda gelişen enfeksiyonların ampirik antibiyotik tedavisinde kolistin ilk seçenek olarak kullanılmasını gerektiğini göstermektedir. Fakat nefrotoksisite, nörotoksisite ve nörolojik gibi yan etkileri göz önünde tutulmalıdır. Uzun ve ark.⁽¹⁵⁾ kolistine duyarlılığı % 100 olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda en yüksek direnç oranları ise netilmisin ve gentamisine karşı saptanmıştır. Ülkemizde UAMDSS 2013 rapo-

Tablo 1. *P.aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık oranları [n (%)].

Antibiyotik Grubu	Antibiyotik	Duyarlı
Aminoglikozidler	Amikasin	197 (71)
	Netilmisin	147 (53)
	Gentamisin	167 (60)
Beta-laktamlar	Seftazidim	183 (66)
	Sefepim	189 (68)
	Piperasiline-Tazobaktam	211 (76)
	İmipenem	195 (70)
	Meropenem	209 (75)
Kinolonlar	Siprofloksasin	197 (71)
	Levofloksasin	185 (66)
Polimiksinler	Kolistin	272 (98)

runa göre *P.aeruginosa* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotik amikasin (% 88) olarak bulunurken, en yüksek direnç piperasiline (% 41.7) karşı saptanmıştır⁽¹⁴⁾.

P.aeruginosa infeksiyonlarında tedavide ilk basamak antipsödomonal sefalosporinlerden olan seftazidime duyarlılık oranı ülkemizde UAMDSS 2013 raporunda % 60.2 olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda bu oran % 66 olarak tespit edilmiştir. Hastanemizdeki *P.aeruginosa* suşlarının seftazidime duyarlılığı daha fazladır.

Ülkemizde piperasilin-tazobaktam duyarlılığı UAMDSS 2013 raporuna göre % 79.4 olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Kanada'da % 90.7⁽¹⁶⁾, Amerika'da % 84⁽¹¹⁾, Belçika'da % 82.8⁽¹⁶⁾ oranlarında duyarlılık bildirilmiştir. Çalışmamızda piperasilin-tazobaktam duyarlılığı % 76 olarak saptanmıştır. Duyarlılık oranımız ülkemiz ile uyumlu; dünya verilerine göre daha düşük olmakla birlikte kolistinden sonra en etkili antibiyotik piperasilin-tazobaktam bulunmuştur.

Tüm dünyada *Pseudomonas* suşlarının beta-laktam antibiyotiklere yüksek dirençleri nedeniyle karbapenemler tedavide ilk sırada tercih edilmeye başlanmıştır fakat, bakterinin çeşitli direnç mekanizmaları geliştirmesi nedeniyle bu gruptaki antibiyotiklere direnç oranı artış göstermektedir. Ülkemizde UAMDSS 2013 raporuna göre imipenem duyarlılığı % 66.6 olarak saptanmıştır⁽¹⁴⁾. İmipenem duyarlılığını Alışkan ve ark.⁽¹⁾ % 5, Güney ve ark.⁽¹⁴⁾ % 76, Coşar ve ark.⁽²⁾ % 71, Türkdagi ve ark.⁽¹³⁾ % 70 olarak saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise imipenem duyarlılığı % 70 olarak saptanmıştır. Hastanemizde imipenem duyarlılığı Türkiye ortalaması ile uyumludur.

Avrupa'da 14 merkezde yapılan bir çalışmada nonfermenter bakterilere en etkili antimikrobiyal meropenem olarak sap-

tanmış; *P.aeruginosa* izolatlarında meropenem ve imipenem duyarlılığı % 79 ve % 71 olarak belirtilmiştir⁽⁹⁾. Amerika'da *P.aeruginosa*'da meropenem duyarlılığı % 85 olarak saptanmıştır⁽¹²⁾. UAMDSS 2013 raporuna göre ülkemizde meropenem duyarlılığı % 73.9 olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda meropenem duyarlılığı % 75 olarak saptanmış olup bu oranlarla uyumlu duyarlılık oranları vardır.

Çalışmamızda amikasin duyarlılığı % 71 olarak tespit edilmiştir. Amerika'da *P.aeruginosa*'da amikasin duyarlılık oranlarını Güney ve ark. % 89.2⁽⁸⁾, Çetin ve ark. % 94.6⁽³⁾ olarak bildirmişlerdir. UAMDSS 2013 raporuna göre ülkemizde *P.aeruginosa*'nın amikasin duyarlılığı % 88.2 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda gentamisin duyarlılığı % 60 olarak saptanmıştır. UAMDSS 2013 raporuna göre gentamisin duyarlılığı % 80.80 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda gentamisin duyarlılığını Güney ve ark. % 82.7⁽⁸⁾, Coşar ve ark. % 92.7⁽²⁾ olarak bildirmişlerdir. Belçika'da gentamisin duyarlılığı bir çalışmada % 84.8⁽¹⁶⁾ olarak bildirilmiştir. Hastanemizde aminoglikozid duyarlılık oranının daha düşük olması hasta profilimizdeki kronik hastalıkların daha fazla olmasına bağlı olabilir. Bu durumda hastanemizde kombinasyon tedaviler ile başarı oranları daha düşük olabilir.

Çalışmamızda siprofloksasin ve levofloksasine duyarlılık sırasıyla % 71 ve % 66 olarak saptanmıştır. UAMDSS 2013 raporuna göre ülkemizde siprofloksasin ve levofloksasine duyarlılık sırasıyla % 79.70 ve % 75.70 olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Hastanemizde kinolonlara duyarlılık bu verilere göre daha düşüktür. Kinolonlara saptanan direnç özellikle üriner sistem ve solunum

sistemi infeksiyonlarında yaygın ve kontrolsüz kullanıma bağlı olabilir.

P.aeruginosa infeksiyonlarında bakterinin antibiyotik duyarlılığı hızla değişebilir. Tedavi sürecinde antibiyotik duyarlılık testlerinin tekrarlanması doğru antibiyotik seçimi ve direnç gelişiminin önlenmesi için önemlidir. Aynı zamanda belli aralıklarla hastanelerde direnç profilinin belirlenmesi doğru ampirik tedavi seçimine katkı sağlayabilir ve buna bağlı direnç gelişimini önleyebilir.

KAYNAKLAR

1. Alışkan H, Çolakoğlu Ş, Turunç T ve ark. Yoğun bakım ve servis hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının dört yıllık izlemi, *Mikrobiyol Bul* 2008;42(2): 321-9.
2. Coşar M, Tuncer İ, Arslan U. Kan kültürlerinde üreyen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç profili, *İnfeksiyon Derg* 2009;23(2):47-50.
3. Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2007;14(2):69-73.
4. Ekincioglu P ve Perçin D. Klinik *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık durumu, *Sağlık Bilimleri Derg* 2013;22(2):141-9.
5. Eldere JV. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections, *J Antimicrob Chemother* 2003;51(2):347-52.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkg102>
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 6.0, (2016).
7. Gültepe B, Iraz M, Ceylan A, Doymaz MZ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnci, *ANKEM Derg* 2014;28(1):32-6.
8. Güney M, Bedir O, Kılıç A, Başustaoglu AC. GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hemokültür örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç durumları, *Gülhane Tıp Derg* 2011;53(2):119-22.
9. Kireççi E, Sevinç İ. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2008;22(4):209-12.
10. Köse Ş, Atalay S, Ödemiş İ, Adar P. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2014;28(13):100-4.
11. Landman D, Bratu S, Kochar S et al. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY, *J Antimicrob Chemother* 2007;60(1):78-82.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkm129>
12. 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.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.08.020>
13. Türk Dağı H, Arslan U, Fındık D, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları, *ANKEM Derg* 2011;25(2):107-10.
14. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi 2013 Yıllık Raporu, http://uamdss.thsk.gov.tr/index.php?option=com_phocadownload&view=category&download=21:uamdss-2013-raporu&id=6:raprlar&Itemid=13. (Erişim tarihi 19.04.2017)
15. Uzun B, Güngör Z, Yurtsever SG, Afşar İ, Demirci M. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları, *ANKEM Derg* 2012;26(2):55-60.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2012.055>
16. 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.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01538-07>