

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİ VE DİĞER KLİNİKLERDE YATAN HASTALARDAN SOYUTLANAN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* KÖKENLERİNİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Alper TÜNGER¹, Tansu YAMAZHAN², Esmâ YÜKSEL²,
Feriha ÖZKAN¹

ÖZET

Yoğun bakım hastaları ile diğer kliniklerde yatan hastalardan soyutlanan 547 *Pseudomonas aeruginosa* kökeninin antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. Yoğun bakım kökenlerinde direnç oranlarının incelenen her antibiyotik için anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.01$).

SUMMARY

Antibiotic sensitivities of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from patients in intensive care units and other clinics.

Sensitivities to various antibiotics of 547 *Pseudomonas aeruginosa* strains from patients in intensive care units and other clinics were investigated. The rates of antibiotic resistance of isolates from intensive care units were found to be significantly high ($p<0.01$).

GİRİŞ

Antibiyotiklerin klinik kullanıma girdiği yıllarda infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kazanılan başarılar nedeniyle, bu ilaçlar yaygın ve çoğu kez de gereksiz kullanılmış ve sonuçta günümüzde infeksiyon hastalıkları açısından en önemli sorunlardan biri olarak kabul edilen antibiyotiklere dirençli bakterilerle gelişen infeksiyonlar giderek artan sıklıkta ortaya çıkmaya başlamıştır.

Hastane içi ortamda antibiyotik kullanımı ile bakteriyel direnç arasındaki ilişkiyi etkileyen faktörlerin başında yoğun bakım ünitelerinde hospitalizasyon ve bakterinin özellikleri gelmektedir. Yoğun bakımlarda çeşitli nedenlerle fazla antibiyotik kullanımı dirençli bakterilerin seleksiyonuna, ilaç direncinin yayılmasına, diğer hastaların ve hastane personelinin dirençli bakterilerle kolonizasyonuna ve sonuçta bu dirençli bakterilerle hastane infeksiyonu salgınlarına yol açmaktadır (14, 18). Değişik sıcaklık derecelerine toleransları, güçlü metabolizmaları ve birçok antibiyotiğe dirençleri nedeniyle *Pseudomonas* cinsi bakteriler hastane ortamlarında kolaylıkla barınabilirler. Bu nedenle özellikle *P.aeruginosa* hastane kaynaklı infeksiyonlardan sorumlu en önemli etkenlerden biri olarak kabul edilmekte ve genel olarak nozokomial infeksiyonların %10-15'inden soyutlanabilmektedir (6,15).

Bu çalışmada, antibiyotiklerin fazlaca kullanıldığı cerrahi ve dahili yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan etken olarak soyutlanan *P.aeruginosa* kökenleri ile diğer kliniklerde yatan hastalardan soyutlanan kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları ve aralarındaki farkların belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakterioloji Laboratuvarı'na cerrahi ve dahili yoğun bakım üniteleri ile yoğun bakım dışı servislerden gönderilen çeşitli klinik örneklerden %5 koyun kanlı agar, EMB agar ve çukulatamsı agar besiyerlerine yapılan ekimler 24-48 saat 35°C'de inkübe edilmiştir. Üreyen bakterilerin tanımlanmaları için klasik yöntemlerin yanı sıra API (20NE) (bioMérieux) sisteminden yararlanılmıştır (8). Sonuçta etken olarak soyutlanan 547 *P.aeruginosa* kökeni çalışmaya alınmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri modifiye Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile (13), istatistiksel incelemeler student t testi ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Yoğun bakım ünitelerinden soyutlanan 205 ve diğer kliniklerden soyutlanan 342 *P.aeruginosa* kökeninin yedi antibiyotiğe duyarlılıkları tablo'da gösterilmiştir.

Tablo. *P.aeruginosa* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları (%).

Antibiyotik	Yoğun bakım hastalarından soyutlanan kökenler	Yoğun bakım dışı hastalardan soyutlanan kökenler
Karbenisilin	9	25
Mezlosilin	10	35
Seftazidim	34	72
Aztreonam	29	70
İmipenem	61	92
Ofloksasin	27	55
Amikasin	29	77

Duyarlılık oranları karşılaştırıldığında tüm antibiyotikler için yoğun bakım kökenlerinin anlamlı olarak daha dirençli oldukları belirlenmiştir ($p<0.01$).

TARTIŞMA

Alta yatan hastalıkların daha ciddi olması, invaziv işlemlerin daha sık uygulanması ve yatış süresinin daha uzun olması gibi nedenlerle yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal infeksiyonların görülme sıklığı, hastanelerin diğer bölümlerinde yatan hastalara göre daha fazladır. Yoğun bakım infeksiyonlarının büyük çoğunluğundan, yoğun bakım merkezinin tipine (cerrahi-dahili yoğun bakım merkezleri) bağlı olarak *P.aeruginosa*, *Enterobacter* spp., çoğu metisiline dirençli kökenler olmak üzere stafilokok türleri, maya mantarları ve *Acinetobacter* spp. etken olarak soyutlanmaktadır (3, 6, 16-18). Ancak, sunulan bu çalışmada yoğun bakım ünitelerinin dahili ve cerrahi olarak ayırımı yapılmamış, genel olarak tüm ünitelerde en sık soyutlanan etken olan *P.aeruginosa* kökenleri incelemeye alınmıştır.

Günümüzde dirençli bakteri infeksiyonları gerek klinik gerek ekonomik açıdan giderek büyüyen bir sorun haline almıştır. Son yıllarda etki spektrumu geniş, enzimatik hidrolize dayanıklı yeni antibiyotiklerin bulunmasına karşın, bakterilerdeki direnç gelişimi sürmektedir. Bunun nedenleri arasında, ilaçların etki spektrumlarının, farmakokinetik özelliklerinin bilinmeden, uygun olmayan doz ve sürelerde verilmesi

gibi yanlış kullanımları başta gelmektedir. Ayrıca günümüzde bağışıklık sistemi bozulmuş hastalarda destek tedavi olanaklarının artırılması sonucu yaşam sürelerinin uzaması ve bu hasta grubunda geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun olarak kullanılma zorunluluğu da dirençli bakterilerin ortaya çıkışında önemli nedenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bir diğer önemli sebep ise yoğun bakım merkezlerinde yatan hastalarda gelişen infeksiyonlarda çoğu kez ampirik antibiyotik tedavisine gerek duyulması ve bu amaçla da geniş spektrumlu antibiyotiklerin aşırı kullanımıdır (2,3,5,14).

Antibiyotiklerin kullanımı ile bakteriyel direnç gelişimi arasındaki ilişki uzun yıllardır gündemdedir. Araştırmaların çoğunda antibiyotiklerin direnç gelişimine doğrudan etkisinin gösterilmesinin çok güç olduğu ortaya konmuştur. Ancak bakteriyel direncin antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılmasına başlanmasından sonra ortaya çıkması bu ilişkinin varlığını belirleyen en önemli özelliktir (9,11,12). Örneğin penisilinlin klinik kullanıma girdiği yıllarda dirençli *Staphylococcus aureus* kökeni bildirilmemesine karşın, bugün %85'den fazla kökenin dirençli olduğu görülmektedir. Aminoglikozit grubu antibiyotiklerin kullanımı ile bakteriyel direnç gelişimi arasındaki ilişki konusunda yapılan bir çalışmada (4) *P.aeruginosa* kökenlerinde yaygın kullanım öncesi %22 olan amikasin direncin, kullanım miktarı arttıkça %52'ye yükseldiği gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitelerinden soyutlanan 213 *P.aeruginosa* kökeninin incelendiği bir başka çalışmada (7) ise kökenlerin büyük çoğunluğunda birçok antibiyotiğe yüksek düzeyde direnç varlığının yanı sıra, 24 bakteride araştırılan 11 antibiyotiğin sekizine, dört bakteride de tüm antibiyotiklere direnç olduğu saptanarak çoklu direncin önemi vurgulanmıştır. Sunulan çalışmada da yoğun bakım dışı kökenlerde imipenem, seftazidim, aztreonam ve amikasin dışındaki antibiyotiklere yüksek düzeylerde direncin varlığı saptanmıştır. Ancak bu direnç oranlarının çalışılan tüm antibiyotikler için yoğun bakım kökenlerinde anlamlı oranda daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p<0.01$).

Bakterilerde antibiyotiklere direnç kromozomal bir mutasyonla oluşabilir veya plazmid ve transpozonlarla sağlanabilir. Kromozomal mutasyon ile ortaya çıkan direnç sadece o bakteride ve ondan üreyen bakterilerde bulunur. Bu kökenin hastanede yayılımı ve infeksiyonlara yol açması mümkündür, ancak direncin aynı türden başka kökenlere veya başka türlere geçme olasılığı azdır. Oysa plazmid ve transpozonlarla ortaya çıkan direncin yayılımı çok daha önemlidir. Hangi yolla gelişirse gelişsin oluşan direnç, fazla antibiyotik kullanılan ortamlarda dirençli bakterilerin seleksiyonuna, ilaç direncinin yayılmasına, hastaların ve hastane personelinin dirençli bakterilerle kolonizasyonuna ve günümüzde infeksiyon hastalıkları açısından en önemli sorunlardan biri olarak kabul edilen antibiyotiklere dirençli bakterilerle gelişen infeksiyonlara neden olur (10). Yoğun bakım ünitelerinden soyutlanan bakterilerin beta-laktam antibiyotiklere duyarlılıklarının karşılaştırıldığı bir çalışmada *Pseudomonas* cinsi bakterilere direncin bir yoğun bakım ünitesinde ortaya çıkarak bu merkezin direncin rezervuarı haline geldiği ve dirençli kökenlerin hastanenin diğer bölümlerinde yayılımında primer rolü oynadığı ortaya konmuştur (1).

Sonuç olarak, antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasındaki ilişki göz önünde tutulduğunda bu ilaçların yanlış ve yaygın kullanımlarının engellenmesi direnç gelişimini önlemede en önemli adım olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Bercault N, Martin P, Demasure M, Poisson D, Gueveler C: Changes in resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to beta-lactams in a general intensive care unit over a three year period, *Pathol Biol* 39: 105 (1991).
- 2- Bryce EA, Smith JA: Focused microbiological surveillance and Gram-negative beta-lactamase-mediated resistance in an intensive care unit, *Infect Control Hosp Epidemiol* 16: 331 (1995).
- 3- Gaynes RP, Culver DH: Resistance to imipenem among selected Gram-negative bacilli in the United States, *Infect Control Hosp Epidemiol* 13: 10 (1992).
- 4- Gimarellou H, Touliatou K, Koratzanis G, Petrikkos G, Kannellakopoulou K, Lelekis M, Pagona A, Tsagarakis J, Symeonides J, Falagas M: Nosocomial consequences of antibiotic usage, *Scand J Infect Dis* 49: 182 (1986).
- 5- Grayson ML, Eliopoulos GM: Antimicrobial resistance in the intensive care unit, *Semin Respir Infect* 5: 204 (1990).
- 6- Ismael NA: Colonization of intensive care unit patients by *Pseudomonas aeruginosa*, *J Hosp Infect* 25: 279 (1993).
- 7- Karray H, Hammami A, Mahjoubi F, Bouaziz M, Damak J, Jeddi HM: In-vitro study of the sensitivity to antibiotics of 213 *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in an intensive care unit of the Sfax Hospital (Tunisia), *Pathol Biol* 41: 307 (1993).
- 8- Koneman EW, Allen SD, Jonda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 4. baskı, JB Lippincott Co, Philadelphia (1992).
- 9- Levine JF, Maslow MJ, Leibowitz RZ, Pollock AA, Hann BA, Schaeffler S, Simberkoff MS, Rahal JJ: Amikacin resistant Gram-negative bacilli: Correlation to occurrence with amikacin use, *J Infect Dis* 151: 295 (1985).
- 10- Mayer KH, Opal SM, Medeiros AA: Mechanisms of antibiotic resistance, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s.212, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 11- Milatovic D, Braveny I: Development of resistance during antibiotic therapy, *Eur J Clin Microbiol* 6: 234 (1987).
- 12- Mylotte JM: Gentamicin resistance among Gram-negative bacillary blood isolates in a hospital with long-term use of gentamicin, *Arch Intern Med* 147: 1642 (1987).
- 13- NCCLS: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, 5. baskı, Document M2-A5, Villanova (1993).
- 14- Payne NR, Schilling CB, Steinberg S: Selecting antibiotics for nosocomial bacterial infections in patients requiring neonatal intensive care, *Neonatal Netw* 13 (3): 41 (1994).
- 15- Pollack M: *Pseudomonas aeruginosa*, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s.1980, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 16- Rello J, Ricart M, Mirelis B, Quintana M, Net A, Prats G: Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: Epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes, *Intensive Care Med* 20: 94 (1994).
- 17- Vazquez F, Mendoza MC, Villar MH, Perez F, Mendez FJ: Survey of bacteremia in a Spanish hospital over a decade (1981-1990), *J Hosp Infect* 26: 111 (1994).
- 18- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M: The prevalence of nosocomial infections in the intensive care units in Europe, *JAMA* 274: 639 (1995).