

YATAN HASTALARDAN İZOLE EDİLEN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* VE *ACINETOBACTER* SUŞLARININ KARBAPENEMLERE VE BAZI ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI

Nurittin ARDIÇ, Mustafa ÖZYURT, Uğur İLGA, Ali ERDEMOĞLU, Tunçer HAZNEDAROĞLU

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İSTANBUL

ÖZET

Pseudomonas ve *Acinetobacter* cinsine ait bakterilerin ciddi hastane infeksiyonlarına yol açabilen patojenler olduğu ve birçok antibiyotiğe duyarlılık oranlarının düşük bulunduğu bilinmektedir. Bu çalışmada yatan hastalardan izole edilen 150 *P.aeruginosa* ve 34 *Acinetobacter* suşunun disk difüzyon yöntemi ile çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları incelenmiştir. *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşları, sırasıyla, imipeneme % 71 ve % 77, meropeneme % 74 ve % 74, levofloksasine % 59 ve % 55, norfloksasine % 51 ve % 36, siprofloksasine % 60 ve % 50, aztreonama % 53 ve % 26, seftazidime % 60 ve % 35, kloramfenikole % 57 ve % 35, gentamisine % 35 ve % 35, tobramisine % 41 ve % 31, amikasinine % 66 ve % 59, sefoperazon-sulbaktama % 71 ve % 47, piperasilin-tazobaktama % 57 ve % 31 oranında duyarlı bulunmuştur. Sonuçlar *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarına karbapenemlerin etkinliğinin diğer antibiyotiklerden yüksek olduğunu, *P.aeruginosa* suşlarına sefoperazon-sulbaktamın da en etkili antibiyotiklerden biri olduğunu, diğer antibiyotiklere % 34- % 77 arasında direnç bulunduğunu göstermekte, kontrollü antibiyotik kullanımının zorunluluğunu bir kez daha ortaya koymaktadır.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter* spp., antibiyotik duyarlılığı, karbapenemler, *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

Susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Strains Isolated from Hospitalized Patients to Carbapenems and other Antibiotics

It is known that bacteria belonging to *Pseudomonas* and *Acinetobacter* spp. are opportunistic pathogenic microorganisms which cause serious hospital infections and their antibiotic susceptibility ratios are low. In this study the antibiotic susceptibility of 150 *P.aeruginosa* and 34 *Acinetobacter* strains isolated from inpatients were detected by the disk diffusion test. The susceptibility of *P.aeruginosa* and *Acinetobacter* strains were found as, respectively, 71 % and 77 % for imipenem, 74 % and 74 % for meropenem, 59 % and 55 % for levofloxacin, 51 % and 36 % for norfloxacin, 60 % and 50 % for ciprofloxacin, 53 % and 26 % for aztreonam, 60 % and 35 % for ceftazidime, 57 % and 35 % for chloramphenicol, 35 % and 35 % for gentamicin, 41 % and 31 % for tobramycin, 66 % and 59 % for amikacin, 71 % and 47 % for cefoperazone-sulbactam, 57 % and 31 % for piperacillin-tazobactam. These results show that carbapenems are the most effective antibiotics for both *P.aeruginosa* and *Acinetobacter* strains, and the efficacy of cefoperazone-sulbactam is also high for *P.aeruginosa* strains. The resistance ratios to other antibiotics are between 34 % and 77 %. This situation once again reveals that reasonable antibiotic usage is mandatory.

Key words: *Acinetobacter* spp., antibiotic susceptibility, carbapenems, *Pseudomonas aeruginosa*

Yazışma adresi: Nurittin Ardiç, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İSTANBUL

Tel.: (0216) 542 27 97

e-posta: nurittinardic@hotmail.com

Alındığı tarih: 30.04.2004, revizyon kabulü: 05.06.2004

GİRİŞ

Pseudomonas ve *Acinetobacter* cinsi bakteriler, hastane infeksiyonu etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadırlar⁽¹⁾. Bu bakterilerin hastanelerde çarşaf, perde, kapı kolları, hasta dosyaları gibi çeşitli ortamlarda uzun süre canlı kalabildikleri bilinmektedir. Fırsatçı patojen özellik gösteren bu mikroorganizmalar sıklıkla personel veya hasta araç-gereci yoluyla ciddi hastane infeksiyonlarına yol açarlar. Çapraz kontaminasyon ile hastadan hastaya geçiş en önemli yayılım yollarından biridir^(1,5,8).

Bu bakteriler, karbapenemler dahil birçok antibiyotiğe karşı hızla geliştirdikleri çoklu ilaç direnci, hatta dezenfektanlar içinde bile yaşamaya devam edebilmeleri nedeni ile güncel bir sorun olarak önemlerini sürdürmektedir. Söz konusu patojenlerde antibiyotiklere karşı direnç gelişimi, zar geçirgenliğinde azalma, dışı atım mekanizması ve/veya enzimatik yolla gerçekleşebilmektedir^(1,15).

Bu çalışmada, yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 2003 yılı içerisinde hastanemizde çeşitli kliniklerde yatan hastalara ait değişik örneklerden izole edilen 150 *P. aeruginosa* ve 34 *Acinetobacter* spp. suşu kullanılmıştır. Çalışma kapsamına servislerde veya yoğun bakım birimlerinde yatan hastaların tamamı dahil edilmiştir. İzolatların, hastane infeksiyonu etkeni olup olmaması dikkate alınmamıştır. İzole edilen bakterilerin identifikasyonu klasik yöntemlerle, ayrıca gerek duyulanlar API ID 32GN (BioMérieux) kiti ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları NCCLS kriterlerine uygun olarak ve kısıtlı antibiyogram bildirim politikası çerçevesinde standart disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. NCCLS kriterlerinde bulunan antibiyotiklere ait sonuçlar retrospektif olarak araştırılırken, sefoperazon-sulbaktam duyarlılığı prospektif olarak kaydedilmiştir. Çalışmada *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve *E. coli* ATCC 35218 suşları kalite kontrolü amacıyla kullanılmıştır⁽¹²⁾.

BULGULAR

P. aeruginosa ve *Acinetobacter* spp. suşlarının izole edildikleri klinik örnekler ve servislere göre dağılımı tablo 1 ve 2’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Suşların izole edildiği klinik örnekler.

Örnek	Sayı
Kan	61
Yara	41
İdrar	28
Balgam	22
Kateter	17
Aspirasyon sıvısı	15

Tablo 2: Suşların servislere göre dağılımı.

Servis	Sayı
Yanık merkezi	28
Plastik cerrahi	26
Anestezi	26
Nöroloji	24
Deniz-Sualtı hekimliği	20
Beyin cerrahisi	13
Dahiliye	12
Genel cerrahi	9
Ortopedi	7
Fizik tedavi ve rehabilitasyon	6
Nefroloji	3
Üroloji	3
Kardiyoloji	3
Kalp-damar cerrahisi	2
Çocuk hastalıkları	2

Suşların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları tablo 3’de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Antibiyotik direnç paternleri hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanenin farklı servislerinde sürekli değişiklikler gösterebilmektedir. Özellikle ampirik tedavide klinisyene yol gösterici olması amacıyla direnç paternlerinin ortaya konması oldukça önem arz eder^(9,14,23). Antibiyotik kullanımı ile

Tablo 3: *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık oranları (%).

Bakteri	İmp	Mer	Lev	Nor	Sip	Azt	Stz	Klo	Gen	Tob	Ami	S-Sul	P-Taz
<i>P. aeruginosa</i>	71	74	59	51	60	53	60	57	35	41	66	71	57
<i>Acinetobacter</i> spp.	77	74	55	36	50	26	35	35	35	31	59	47	31

İmp: imipenem, Mer: meropenem, Lev: levofloksasin, Nor: norfloksasin, Sip: siprofloksasin, Azt: aztreonam, Stz: seftazidim, Klo: kloramfenikol, Gen: gentamisin, Tob: tobramisin, Ami: amikasin, S-Sul: sefoperazon-sulbaktam, P-Taz: piperasilin-tazobaktam

antibiyotik direnci arasında oldukça yakın ilişki olduğu bilinmektedir. Özellikle hastanelerde antibiyotiklerin kontrolsüz kullanımı sonucu sıklıkla dirençli suşların seleksiyonuna bağlı olarak hızla direnç geliştirmektedir. Buna karşın kullanımı kısıtlanan antibiyotikler ise belirli bir zaman dilimi içerisinde yeniden etkin hale gelebilmektedir⁽²³⁾.

Karbapenemler, bakteriyel dirence karşı geliştirilmiş en geniş spektrumlu etkin beta-laktam antibiyotikler olarak bilinmekle birlikte, özellikle son dönemlerde *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* izolatlarında karbapenemaz üretimindeki artış bu antibiyotiklere karşı direnci de beraberinde taşımaktadır. Bu enzimin, tedaviyi henüz ciddi boyutlarda olumsuz etkilemese de, gelecek için sorun yaratabileceği endişesi göz ardı edilmemelidir⁽¹¹⁾. Ülkemizde 16 farklı merkezi kapsayan bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde *P.aeruginosa* suşlarında % 52, *Acinetobacter* suşlarında % 46 oranlarında imipenem direnci görülmesi, yoğun bakım ünitelerindeki direnç problemini ortaya koyması bakımından önemlidir⁽²⁴⁾.

Çalışmamızda *Acinetobacter* izolatlarının *P.aeruginosa* izolatlarına göre daha dirençli olduğu saptanmıştır. Paul ve ark.⁽¹⁴⁾ da benzer bir sonuç bildirmişlerdir.

Çoğunluğu yoğun bakım hastalarından izole edilmiş olan bu çalışmadaki *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* izolatlarına, karbapenemler en etkin (% 71-77) antibiyotik grubunu oluşturmuştur. Sefoperazon-sulbaktam da *P.aeruginosa* izolatları için oldukça etkili (% 71) bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda sefoperazon-sulbaktam duyarlılığının *P.aeruginosa* suşlarında % 57-75, *Acinetobacter* suşlarında ise % 74-91 oranlarında olduğu belirtilmektedir⁽⁸⁾. Ancak NCCLS yorumlama kriterlerinde yer almayan sulbaktam-sefoperazon diskinde sefoperazon ve sulbaktamın miktar ve oranlarının direnci saptamada uygun olmadığı ve kabul edilemeyecek ölçüde yanlış duyarlılık saptandığı da gözardı edilmemelidir⁽⁶⁾.

Ülkemizde 2000 yılından sonra yapılan benzer çalışmalarda *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarında saptanan karbapenem duyarlılığı (% 61-78) çalışmamıza ait verilerle uyumlu bulunmuştur^(4,5,18,20,21,23).

Her iki cinse ait izolatlarda test edilen diğer antibiyotiklere karşı oldukça yüksek oranlarda direnç saptanmıştır (Tablo 3). Yapılan çoğu çalışmalarda da benzer şekilde bu antibiyotiklere, çalışılan hastaneye ve çalışılan zamana bağlı olarak, oldukça yüksek direnç oranları bildirilmektedir^(2,5,23,25). Nitekim Akkurt ve ark.⁽²⁾'nin çalışmalarında 1999 yılına göre 2000 yılında üç antibiyotiğe hafif derecede duyarlılık artışı saptanırken, dokuz antibiyotikte ise önemli derecelerde azalma bildirilmiştir.

Sonuçları birarada değerlendirdiğimizde karbapenemlerin en etkin antibiyotikler olarak gözlenmesine karşın, ülkemizde özellikle 2000 yılı öncesi yapılan çalışmalarda saptanan duyarlılık oranlarının her iki patojen için de^(3,5,10,13,17,19,20,23),

2000 yılından sonra yapılan çalışma sonuçlarına göre daha yüksek oranlarda olduğu dikkat çekmektedir^(4,7,16,18,21). Arda ve ark.⁽³⁾, 1995-1999 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde *Pseudomonas* türlerine ait direnç oranlarında önemli bir artış gözlemezlerken, *Acinetobacter* türlerinde özellikle karbapenem ve aminoglikozidlere dirençte artış bildirmişlerdir. Wang ve Chen⁽²²⁾ ise 1994-2001 yıllarında karşılaştırmalı olarak yaptıkları çalışmalarında *Acinetobacter* spp.'de imipenem duyarlılığında azalma gözlemezken, *P. aeruginosa* suşlarında düşüş saptamışlardır.

Hastanemizle ilgili çalışmalarda ulaşabildiğimiz verilere göre, 1995 yılında Kocabeyoğlu ve ark.⁽¹⁰⁾, *P. aeruginosa* izolatlarında imipeneme % 91.2, meropeneme % 95 oranında duyarlılık bildirmişlerdir. Hastane enfeksiyonu kontrol komitesi faaliyetleri çerçevesinde yaptığımız retrospektif taramada, 1999 yılında *P. aeruginosa* için imipenem ve meropenem duyarlılık oranları sırasıyla % 81 ve % 79, 2000 yılında ise her iki antibiyotik için % 78 olarak bulunmuştur. Bu oranlar *Acinetobacter*'ler için % 85, % 78 ve % 83, % 77 olarak saptanmıştır. Bu veriler 2003 yılı sonuçları ile karşılaştırıldığında, yıllara göre duyarlılık oranlarında göreceli bir düşüşün olduğu dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak; bu çalışma ile birlikte bu konuda yapılmış diğer araştırmaların sonuçlarını birarada değerlendirdiğimizde, karbapenem grubu antibiyotiklerin *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* izolatları üzerine beklenildiği gibi halen en etkili grup olduğu görülmektedir. Ancak bu antibiyotiklere karşı her geçen gün direnç artışı gözlemlendiği ve direnç boyutunun karbapenem alternatifsizliğine yol açmadan önce tedbirlerin alınması gerektiği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Akalın H: Çoğul dirençli gram negatif bakteriler, "Doğanay M, Ünal S (eds): Hastane Enfeksiyonları" kitabında s.269, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2000).
2. Akkurt A, Gündül Yavuz S, Uyar Y, Karadağ A, Esen Ş, Günaydın M: 1999-2000 yıllarında yoğun bakım ünitesinden izole edilen bakterilerde antibiyotik direnci, ANKEM 2002;16 (1):14-7.
3. Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S, Özinel MA: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik duyarlılığındaki dört yıllık değişim (1995-1999), Hastane Enfeksiyonları Derg 2001;5:49.
4. Aygün G, Bilgiç V, Yaşar H, Altaş K: Kan dışı klinik örneklerde etken olarak saptanan *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde antibiyotik direnci, XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s. 355, İstanbul (2003).
5. Ayyıldız A, Kocazeybek B, Arıntürk S: Değişik klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2002;16 (1):1-3.

6. Bradford PA, Sanders CC: Use of a predictor panel for development of a new disk for diffusion tests with cefoperazone-sulbactam, *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(2): 394-400 [Erratum: *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36 (6):1345].
7. Çolpan A, Güngör Ş, Baykam N, Dokuzoğuz B: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının karşılaştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2002;16(1):55-8.
8. Dizbay M, Cabadak H, Arman D: Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatları üzerine sefoperazon-sulbaktam etkinliğinin E-test yöntemiyle araştırılması, *ANKEM Derg* 2002;16(1):4-6.
9. Gündüz T, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Algün Ü, Özbakkaloğlu B: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının isepamisin ve amikasin duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003;33:232-5.
10. Kocabeyoğlu Ö, Koşan E, Diler M, Birinci İ: Meropenem'in Gram-negatif bakteriler üzerine etkinliğinin imipenemle karşılaştırmalı olarak araştırılması, XXVII. Türk Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s. 229, İstanbul (1996).
11. Livermore DM: The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy, *Curr Opin Invest Drugs* 2002;3:218-24.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Ninth Informational Supplement, M100-S9, NCCLS, Wayne (1999).
13. Özyurt M, Albay A, Kısa Ö, Başustaoğlu A, Gün H: Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 1998;12(3):365-9.
14. Paul RR, Ronald NJ, Helio SS and The MYSTIC Programme (US) Study Group: Results from the meropenem yearly susceptibility test information collection (MYSTIC) programme: report of the 2001 data from 15 United States medical centers, *Int J Antimicrob Agent* 2004;23:52.
15. Ronald NJ, Helio SS, Mondell L: Beach contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18569 strains non-fermentative Gram-negative bacilli isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001), *Int J Antimicrob Agent* 2003;22:551.
16. Saraçlı MA, Aydoğan HA, Özyurt M, Küçükkaaslan A, Başustaoğlu A: Hastanemizde izole edilen *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik direnç durumları, *Gülhane Tıp Derg* 2001;43(1):20-4.
17. Tatman-Otkun M, Dündar V: Hastane infeksiyon etkeni *Acinetobacter* türlerinde beta-laktam direnci ve beta-laktam aktivitesi, *İnfeksiyon Derg* 1999;13(4):505-14.
18. Tezer Y, Altınsoy A, Bozkurt G, Azap A, Tekeli E: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s. 356, İstanbul (2003).
19. Tunçbilek S, Tezeren D, Balaban N, Öztürk S, Işılak İ: Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa*'ların in vitro antibiyotik duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 1998;12(3):361-4.
20. Turgut H, Turhanoglu M, Çetin ÇB, Yalçın AN: Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının bazı antibiyotiklere direnci, *İnfeksiyon Derg* 2002;16(1):63-6.
21. Uncu H, Turunç T, Demiroğlu YZ, Arslan H: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının bazı antibiyotiklere invitro duyarlılıkları, XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s. 356, İstanbul (2003).
22. Wang H, Chen MJ, on behalf of China Nosocomial Pathogens Resistance Surveillance Study Group: Changes of antimicrobial resistance among nonfermenting gram-negative bacilli isolated from intensive care units from 1994 to 2001 in China, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003;83(5): 385-90.
23. Yaylı G, Aksoy S: Hastane infeksiyonlarından izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003;33: 61.
24. Yücesoy M, Yulug N, Kocagöz S, Unal S, Cetin S, Calangu S: Antimicrobial resistance of gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: Comparison to previous three years, *J Chemother* 2000;12(4):294-8.
25. Zer Y, Bayram A, Balcı İ: Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara ait trakeal aspirasyon örneklerinden en sık izole edilen bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları, *İnfeksiyon Derg* 2001;15:307-10.