

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Fatma KALEM, N. Seval GÜNDEM, Bahadır FEYZİOĞLU, Uğur ARSLAN, İnci TUNCER

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 150 *Pseudomonas aeruginosa* suşunun sefoperazon-sulbaktam, imipenem, meropenem, siprofloksasin, amikasin ve piperasilin-tazobaktama direnci Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Dirençli suşların oranı sefoperazon-sulbaktama % 63.3, imipeneme % 57.3, meropeneme % 50.6, siprofloksasine % 46.6, amikasinine % 33.3, piperasilin-tazobaktama % 31.3 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak; hastanemizde *P.aeruginosa*'nın antibiyotiklere direnç oranı yüksektir. Dolayısıyla ampirik tedavi planlanırken direnç oranları göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from various Clinical Specimens

Antibiotic resistance of 150 *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from various clinical specimens were determined. The rates of resistance were as follows: to cefoperazone-sulbactam 63.3 %, to imipenem 57.3 %, to meropenem 50.6 %, to ciprofloxacin 46.6 %, to amikacin 33.3 %, to piperacillin-tazobactam 31.3 %. In conclusion, resistance of *P.aeruginosa* isolates to antimicrobials is high in our hospital. So, these resistance rates should be considered for empirical treatment.

Keywords: antibiotic resistance, *Pseudomonas aeruginosa*

GİRİŞ

Doğada yaygın olarak bulunan *Pseudomonas aeruginosa* son zamanlarda hastane infeksiyonlarından sıkça izole edilen ve çeşitli ilaçlara karşı geliştirdiği direnç sebebiyle özellikle immün yetmezlikli hastalarda önemli oranda mortaliteye sebep olan bir bakteridir^(5,7,9,13). Özellikle yoğun bakım ünitelerinde üriner sistem, solunum sistemi ve yara infeksiyonlarına neden olan fırsatçı bir patojendir^(1,11,16). Çoklu direnç gösteren suşların tedavisinde uygun ilaç kombinasyonlarının kullanılmaması tedavi başarısızlıklarına yol açmaktadır⁽⁵⁾. Yoğun bakım ünitelerinde mortalite ile sonuçlanan polimikrobiyal bakteremilerde en sık saptanan patojen *P.aeruginosa*'dır. *P.aeruginosa*'da yüksek düzeyde saptanan

intrinsic ilaç direnci aktif ilaç eflüks sistemine ve beta-laktamaz üretimine bağlıdır⁽⁶⁾. Direnç profilleri hastaneden hastaneye hatta aynı hastanede klinikler arasında değişiklikler göstermektedir⁽¹⁸⁾. Antibiyotiklere direnç gelişim oranı o hastanenin yapısı, hastaların özellikleri, hastanedeki invaziv girişim sıklığı ve en önemlisi antibiyotik kullanım politikasına göre değişmektedir⁽⁴⁾. Bu sebeple her bölgenin direnç profilinin periyodik olarak belirlenmesi kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarının beklenemeyeceği durumlarda doğru ampirik tedavinin planlanabilmesi için önemlidir^(3,13,17).

Bu çalışma klinik örneklerden soyutladığımız *P.aeruginosa* suşlarında ilaçlara direnç oranlarını belirlemek ve ampirik tedavi seçeneklerine yol gösterici olmak amacı ile yapılmıştır.

Yazışma adresi: İnci Tuncer, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA
Tel.: (0332) 223 67 80, (0532) 683 00 28
e-posta: incituncer@yahoo.com

Alındığı tarih: 14.05.2008, revizyon kabulü: 10.06.2008

* 8. Antimikrobik Kemoterapi Günlerinde sunulmuştur. Poster 15 (2 - 4 Nisan 2008, İstanbul)

GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı'na 1 Ocak-30 Eylül 2007 arasında gönderilen yatan hastalara ait klinik örneklerden üreyen 150 *P.aeruginosa* suşunun sefoperazon-sulbaktam, imipenem, meropenem, siprofloksasin, amikasin ve piperasilin-tazobaktam duyarlılıkları araştırılmıştır. Gönderilen klinik örnekler % 5 kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekilmiş ve 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Kültürde üreme olan örneklerin koloni morfolojisi, aromatik koku varlığı, oksidaz pozitifliği ile *P.aeruginosa* düşünülen mikroorganizmaların identifikasyonu otomatize sistemle (Phoenix Becton Dickinson ID) doğrulanmıştır. *P.aeruginosa* olarak identifiye edilen suşların in-vitro antibiyotik duyarlılıkları, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri temel alınarak disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır⁽¹⁰⁾.

BULGULAR

150 *P.aeruginosa* suşu en fazla sayıda reanimasyon yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilmiş, çocuk hastalıkları kliniği ise ikinci sırayı almıştır (Tablo 1). Bu suşların izole edildiği örnekler arasında ilk sırayı solunum yolu örnekleri almıştır. Örneklerin hangi vücut bölümlerinden alındığı tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1: 150 *P.aeruginosa* suşunun izole edildiği örneklerin gönderildiği klinikler.

Klinik	Sayı
Reanimasyon Yoğun Bakım	50
Cerrahi Klinikleri*	34
Çocuk Hastalıkları	24
Dahiliye	14
Göğüs Hastalıkları	10
Nöroloji	10
Onkoloji	5
Acil	3

* Plastik Cerrahi, Göğüs Cerrahisi, Genel Cerrahi, Çocuk Cerrahisi, Ortopedi, Üroloji ve Nöroşirurji.

Tablo 2: 150 *P.aeruginosa* suşunun izole edildiği klinik örnekler.

Örnek	Örnek sayısı
Solunum yolu *	57
Yara	27
İdrar	25
Drenaj	20
Kan	13
BOS	5
Apse	2
Kulak	1

*Trakea, BAL ve boğaz salgısı.

En yüksek direnç % 63.3 oranı ile sefoperazon-sulbaktam için, en düşük direnç ise % 31.3 oranı ile piperasilin-tazobaktam için saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: 150 *P.aeruginosa* suşunun antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotikler	Sayı (%)
Sefoperazon-sulbaktam	95 (63.3)
İmipenem	86 (57.3)
Meropenem	76 (50.6)
Siprofloksasin	70 (46.6)
Amikasin	50 (33.3)
Piperasilin-tazobaktam	47 (31.3)

TARTIŞMA

P.aeruginosa yüksek düzeyde intrinsik ilaç direncine sahip olan bir bakteri olması sebebiyle tedavisinde kullanılabilen ilaç seçenekleri kısıtlıdır. Antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, kinolonlar genellikle aminoglikozidlerle kombine edilerek kullanılmaktadır⁽¹⁷⁾. Ancak yüksek direnç kazanma potansiyelinden dolayı doğru ilaç seçimi, uygun kombinasyonlarda ve yeterli süre kullanımı önemlidir. Bu sebeple antibiyotiklerin duyarlılıklarının bilinmesi gerekir.

P.aeruginosa infeksiyonlarının tedavisinde aminoglikozitler önemli yer tutar⁽⁸⁾. Eldere⁽³⁾ Belçika'da farklı hastanelerde izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında amikasin % 10.5 direnç oranı ile aminoglikozidler içinde en potent ilaç olarak bulmuştur. Türkiye'de ise *P.aeruginosa* suşlarında amikasin; Yücel ve ark.⁽¹⁸⁾ % 26, Fidan ve ark.⁽⁵⁾ % 18 ve Özgenç ve ark.⁽¹³⁾ ise % 27

oranında direnç saptamışlardır. Bu çalışmada amikasin % 33.3 direnç oranı ile *P.aeruginosa* izolatlarına karşı en etkili ikinci ilaç olarak bulunmuştur.

Piperasilin-tazobaktam *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde yüksek duyarlılık oranı sebebiyle sık tercih edilen bir antibiyotiktir. Bu ilaç için Avrupa'nın farklı bölgelerinden farklı duyarlılık sonuçları bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda *P.aeruginosa* suşları için piperasilin-tazobaktama Belçika'da % 17.8, Bulgaristan'da ise % 56.8 oranında direnç saptanmıştır^(3,16). Fransa'dan yapılan bir çalışmada ise piperasilin-tazobaktama *P.aeruginosa* suşlarının % 80'i duyarlı bulunmuştur⁽²⁾. Türkiye'de yapılan iki çalışmada piperasilin-tazobaktama direnç oranları sırasıyla % 29 ve % 23 olarak bildirilmiştir^(5,18). Çalışmamızda *P.aeruginosa* suşlarına % 31.3 direnç oranı ile en potent ilacın piperasilin-tazobaktam olduğu gözlenmiştir.

Fransa'da *P.aeruginosa* suşlarında imipenem duyarlılığının araştırıldığı bir çalışmada duyarlılık oranı % 83 olarak bulunmuştur⁽²⁾. Malezya'da çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında antibiyotiklere direnç oranları oldukça düşük olup, imipenem için % 9.9 oranında direnç bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Araştırmacılar bu düşük direnç oranlarını doğru antibiyotik kullanım politikalarına, kısıtlı antibiyotik kullanımı ve infeksiyon kontrolünün yeterince yapılabilmesine bağlamışlardır⁽¹⁴⁾. Türkiye'de yapılan iki çalışmada imipeneme % 10-15 oranında direnç belirlenmiştir^(5,9). Özgenç ve ark.⁽¹³⁾ 2002 yılında imipeneme % 18, meropeneme % 17 oranında direnç bildirmişlerdir. Çalışmamızda *P.aeruginosa* suşlarında imipeneme % 57.3, meropeneme % 50.6 oranında direnç tespit edilmiştir.

Raja ve Singh⁽¹⁴⁾ farklı klinik örneklerden izole ettikleri *P.aeruginosa* suşlarında siprofloksasine % 11.3 oranında direnç bildirmişlerdir. Türkiye'den farklı çalışmalarda siprofloksasine bildirilen direnç oranları ise % 8-40'dır^(5,9,13,18). Çalışmamızda bu ilaca % 46.6 oranında direnç saptanmıştır. Kinolonlar, *P.aeruginosa* ve diğer Gram negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde sık tercih edilen ilaçlardır. Bunlara karşı artmış direnç oranları bu yoğun kullanımdan kaynaklanıyor olabilir⁽¹²⁾.

Sefoperazon-sulbaktam, özellikle *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen bir ilaç olmasına rağmen yıllar içinde farklı bakteriler de bu ilaca direnç kazanmıştır. Ankara'da Fidan ve ark.⁽⁵⁾ 2005 yılında sefoperazon/sulbaktama % 23, aynı tarihte Gündüz ve ark.⁽⁹⁾ ise % 7.3 direnç bildirmişlerdir. Sonuçlarımız 2007'ye aittir ve çalışmamızda bu ilaç için % 63.3 oranında direnç saptanmıştır.

Bu çalışmaya dahil edilen suşlar çoğunlukla reanimasyon ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların farklı klinik örneklerinden izole edilmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde *P.aeruginosa* kökenlerinin kolonizasyonunu kolaylaştıracak trakeal entübasyon vb. girişimler daha fazla yapılmaktadır. Ayrıca hastalar genellikle uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almaktadırlar. Bakteriler yoğun ve uzun süreli antibiyotik maruziyeti sonrası ilaca adaptasyon sağlayabilmekte ve farklı direnç mekanizmalarıyla pek çok ilaca aynı anda direnç kazanmaktadır. Hasta vücudunda az miktarda bulunan dirençli bakteri sayısı geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonrası artabilmektedir⁽¹¹⁾. Artmış direnç oranları hem tedavi başarısızlığına yol açmakta, hem de kullanılan geniş spektrumlu ilaçlar daha fazla dirençli suş gelişimine yol açmaktadır.

Özellikle yoğun bakım servisleri olmak üzere hastane florasındaki bakterilerin duyarlılık profilinin bilinmesi ampirik tedavi planlanırken göz önünde tutulmalı ve kültür sonucuna göre antibiyotik tedavisi tekrar planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aslan G, Delialioğlu N, Yıldız Ç ve ark: Reanimasyon izolatu *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının "Arbitrarily Primed" polimeraz zincirleme reaksiyon yöntemiyle değerlendirilmesi, Mersin Üniv Tıp Fak Derg 2004;1(1):39-43.
2. Cavallo JD, Hocquet D, Plesiat P, Fabre R, Rousel-Delvallez M and GERPA: Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials: a 2004 French multicentre hospital study, J Antimicrob Chemother 2007;59(5):1021-4.
3. Eldere JV: Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections, J Antimicrob Chemother

- 2003;51(2):347-52.
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. Fidan I, Çetin Gürelık F, Yüksel S, Sultan N: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı, ANKEM Derg 2005;19(2):68-70.
 6. Gad GF, Domany RA, Zaki S, Ashour HM: Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from clinical and environmental samples in Minia, Egypt: prevalence, antibiogram and resistance mechanisms, J Antimicrob Chemother 2007;60(5):1010-7.
 7. Gül M, Şensoy A, Çetin B, Korkmaz F, Seber E: Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında seftazidime duyarlılığın E-test ve disk difüzyon yöntemleri ile araştırılması, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34(1):33-6.
 8. Gündüz T, Arısoy A, Algün Ü, Özbakkaloğlu B: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının aminoglikozidlere in-vitro duyarlılıkları, ANKEM Derg 2004;18(4):224-7.
 9. Gündüz T, Sivrel Arısoy A, Algün Ü, Borand H, Özbakkaloğlu B: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiklere direnci, İnfeksiyon Derg 2005;19(3):353-6.
 10. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing; Eleventh Informational Supplement. NCCLS Document M100-S11 6, Wayne (2001).
 11. Osih RB, McGregor JC, Rich SE et al: Impact of empiric antibiotic therapy on outcomes in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, Antimicrob Agents Chemother 2007;51(3):839-44.
 12. Özer B, Tatman-Otkun M, Memiş D, Otkun M: Yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı, İnfeksiyon Derg 2006;20(3):165-70.
 13. Özgenç O, Urbarlı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Arı A: *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç oranlarının araştırılması, İnfeksiyon Derg 2002;16(2):179-82.
 14. Raja NS, Singh NN: Antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, in a tertiary care hospital, J Microbiol Immunol Infect 2007;40(1):45-9.
 15. Sevillano E, Valderrey C, Canduela MJ, Umaran A, Calvo F, Gallego L: Resistance to antibiotics in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, Pathologie Biologie 2006;54(8):493-7.
 16. Strateva T, Ouzouva-Raykova V, Markova B et al: Problematic clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from the university hospitals in Sofia, Bulgaria: current status of antimicrobial resistance and prevailing resistance mechanisms, J Med Microbiol 2007;56(Pt 7):956-63.
 17. Yetkin G, Otlı B, Cicek A, Kuzucu C, Durmaz R: Clinical, microbiologic, and epidemiologic characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a University Hospital, Malatya, Turkey, Am J Infect 2006;34(4):188-92.
 18. Yücel M, Yavuz T, Kaya D, Behçet M, Öztürk CE, Şahin İ: *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının yıllar içinde değişimlerinin izlenmesi, ANKEM Derg 2006;20(3):152-5.