

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARININ ANTİMİKROBİYAL DİRENCİ: ÜÇ YILLIK DEĞERLENDİRME*

Devrim DÜNDAR, Gülden SÖNMEZ TAMER

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KOCAELİ

ÖZET

Hastanemizde 2005-2007 yıllarında klinik örneklerden üretilen 665 *Pseudomonas aeruginosa* suşunun çeşitli antibiyotiklere direnci retrospektif olarak incelenerek direnç oranlarındaki değişim araştırılmıştır. Piperasilin, piperasilin/tazobaktam ve sefoperazon/sulbaktam dirençlerinin üç yıllık sürede anlamlı düzeyde arttığı (sırasıyla $p=0.000006$, $p=0.000$, $p=0.00076$), gentamisin ve tobramisin dirençlerinin ise anlamlı düzeyde azaldığı (sırasıyla $p=0.013$, $p=0.0078$) saptanmıştır. *P.aeruginosa* suşlarına en etkili antibiyotiklerin amikasin (% 80), tobramisin (% 77) ve karbapenemler (% 78-79) olduğu görülmüştür.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Clinical Samples: Three Years Evaluation

Antimicrobial resistance in 665 *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from clinical samples in 2005-2007 years and changes of resistance rates were investigated. Significant increases in piperacillin, piperacillin/tazobactam and cefoperazone/sulbactam resistances ($p=0.000006$, $p=0.000$, $p=0.00076$, respectively) and significant decreases in gentamicin and tobramycin resistance ($p=0.013$, $p=0.0078$, respectively) were detected in three years period. The most effective antibiotics were amikacin (80 %), tobramycin (77 %) and carbapenems (78-79 %) for *P.aeruginosa* strains.

Keywords: antimicrobial resistance, *Pseudomonas aeruginosa*

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa, hastane infeksiyonlarının önde gelen etkenlerinden biridir. Birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençli olmasının yanı sıra, tedavi sırasında da direnç gelişebilmesi nedeni ile *P.aeruginosa* ile oluşan infeksiyonların tedavisinde sorunlarla karşılaşmaktadır⁽²²⁾. Son yıllarda çoklu antibiyotik dirençli *P.aeruginosa* suşları izole edilmeye başlanmıştır. *P.aeruginosa*'nın etken olabileceği düşünülen ciddi infeksiyonlarda tedavi sırasında direnç

gelişimini önlemek ve geniş etki spektrumu sağlamak amacı ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Antibiyotik direncinin bölgeler, hastaneler ve aynı hastanenin bölümleri arasında farklılık gösterebilmesi ve *P.aeruginosa*'nın etken olduğu infeksiyonlarda tedavi sırasında da direnç gelişebilmesi, direnç süreyansının sürekli izlenmesini gerekli kılmaktadır. Bu çalışmada hastanemizde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının direnç oranlarının üç yıl içerisindeki değişimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yazışma adresi: Devrim Dündar, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KOCAELİ
Tel.: (0262) 303 74 43

e-posta: devrimdundar@hotmail.com

Alındığı tarih: 17.11.2008, revizyon kabulü: 18.12.2008

* 23.ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.10 (28 Mayıs-01 Haziran 2008, Çeşme-İzmir)

GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarında 2005-2007 yıllarında klinik örneklerden izole edilen 1159 *P.aeruginosa* suşu retrospektif olarak incelenmiş, çift örnekler ayıklandıktan sonra kalan 665 suşun antibiyotik dirençlerindeki değişim araştırılmıştır. İdentifikasyon ve antibiyogramda Vitek 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılmış, duyarlılık sonuçları (sefoperazon/sulbaktam için sefoperazon kriteri alınarak) CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir⁽⁵⁾.

İstatistik değerlendirmelerde ki-kare testi kullanılmıştır.

225 olmak üzere toplam 665 *P.aeruginosa* suşu izole edilmiştir. *P.aeruginosa* suşlarının izole edildikleri klinik örnekler idrar (% 28), solunum sistemi örnekleri (% 27), deri-yumuşak doku materyali (% 27), kan-kateter (% 2), steril vücut sıvıları (% 1) ve diğer örnekler (% 15)'dir (Tablo 1).

Antibiyotik dirençleri değerlendirildiğinde, piperasilin, piperasilin/tazobaktam ve sefoperazon/sulbaktam direncinin 2005-2007 yılları arasında anlamlı düzeyde arttığı (sırasıyla p=0.000006, p=0.000, p=0.00076), gentamisin ve tobramisin direncinin ise anlamlı düzeyde azaldığı (sırasıyla p=0.013, p=0.0078) saptanmıştır. *P.aeruginosa* suşlarına en etkili antibiyotiklerin amikasin (% 80), tobramisin (% 77) ve karbapenemler (% 78-79) olduğu görülmüştür (Tablo 2).

BULGULAR

Üç yıllık süre içinde laboratuvarımızda klinik örneklerden, her hastadan bir suş alındığında, 2005 yılında 198, 2006 yılında 242 ve 2007 yılında

TARTIŞMA

P.aeruginosa yapısal özellikleri gereği çok çabuk direnç geliştirebilen bir bakteridir. Yanlış

Tablo 1. *P.aeruginosa* suşlarının izole edildikleri klinik örneklere dağılımı [n(%)].

Örnek	2005 n=198	2006 n=242	2006 n=225	2006 n=665
Solunum sistemi örnekleri	53 (27)	68 (28)	57 (25)	178 (27)
Kan-kateter	11 (6)	3 (1)	2 (1)	16 (2)
Deri-yumuşak doku materyali	30 (15)	79 (33)	71 (32)	180 (27)
İdrar	40 (20)	65 (27)	82 (36)	187 (28)
Steril vücut sıvısı	1 (1)	-	2 (1)	3 (1)
Diğer	63 (32)	27 (11)	11 (5)	101 (15)
Toplam	198	242	225	665

Tablo 2. *P.aeruginosa* suşlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç durumları*

Antibiyotik	2005 n=198	2006 n=242	2007 n=225	Toplam n=665	p**
Piperasilin	29 / 165 (18)	89 / 239 (37)	85 / 215 (40)	203 / 619 (33)	p= 0.000006
Piperasilin/tazobaktam	28 / 198 (14)	79 / 242 (33)	86 / 220 (39)	193 / 660 (29)	p= 0.000
Sefoperazon/sulbaktam	41 / 150 (27)	50 / 190 (26)	99 / 219 (45)	190 / 559 (34)	p= 0.00076
Seftazidim	69 / 196 (35)	79 / 239 (33)	72 / 221 (33)	220 / 656 (34)	
Sefepim	50 / 170 (29)	75 / 238 (32)	40 / 122 (33)	165 / 530 (31)	
Aztreonam	45 / 79 (57)	38 / 82 (46)	51 / 84 (61)	134 / 245 (55)	
İmipenem	46 / 195 (24)	55 / 242 (23)	41 / 221 (19)	142 / 658 (22)	
Meropenem	45 / 195 (23)	51 / 239 (21)	42 / 220 (19)	138 / 654 (21)	
Gentamisin	68 / 197 (35)	65 / 239 (27)	52 / 225 (23)	185 / 661 (28)	p= 0.0130
Amikasin	24 / 107 (22)	15 / 82 (18)	16 / 89 (18)	55 / 278 (20)	
Tobramisin	57 / 195 (29)	52 / 239 (22)	39 / 220 (18)	148 / 654 (23)	p= 0.0078
Siprofloksasin	69 / 198 (35)	80 / 241 (33)	79 / 224 (35)	228 / 663 (34)	
Levofloksasin	60 / 198 (30)	76 / 238 (32)	78 / 225 (35)	214 / 661 (32)	

*Dirençli/denenen (direnç yüzdesi).

**2005-2007 yıllarının karşılaştırması.

ve uygunsuz antibiyotik kullanımı direnç gelişimini arttırmakta, hastanelerdeki yoğun antibiyotik baskısı da bu dirençli kökenlerin seçilmesine yol açmaktadır. Son yıllarda çoklu antibiyotik dirençli *P.aeruginosa* suşlarının artması, bu bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavilerinde sorun yaşanmasına neden olmaktadır. *P.aeruginosa* ile oluşan infeksiyonların tedavisinde, tedavi sırasında direnç gelişimini önlemek ve geniş etki spektrumu sağlamak amacı ile kombinasyon tedavisi önerilmekte, çoğunlukla da bir antipsödomonal beta-laktam ile aminoglikozid veya kinolon kombinasyonu kullanılmaktadır⁽²²⁾.

Bu çalışmada, hastanemizde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında antipsödomonal beta-laktam direnci % 21-55, aminoglikozid direnci % 20-28, kinolon direnci ise % 32-34 arasında bulunmuştur (Tablo 2). Türkiye’de ve dünyada yapılan çeşitli çalışmalarda bildirilen direnç oranları tablo 3’de görülmektedir. Bu tablodan da anlaşıldığı gibi, antibiyotik dirençleri oldukça geniş sınırlarda seyretmektedir. Çalışmamızda üç yıllık süre içerisinde piperasilin, piperasilin/tazobaktam ve sefoperazon/sulbaktam direncinin anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür. Bu durumun hastanemizde bu antibiyotiklerin yaygın kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Üç yıllık süre içerisinde gentamisin ve tobramisin direnci anlamlı düzeyde azalmıştır. Bu da *P.aeruginosa* infeksiyonlarında kombinasyon tedavisinde daha çok amikasinin tercih edilmesi ile ilişkili olabilir. Nitekim Allegranzi ve ark.⁽¹⁾ 2002-2006 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada, ampirik tedavide piperasilin/tazobaktam yerine imipenemin kullanılmaya başlanması ile piperasilin/tazobaktam direncinin anlamlı derecede azaldığını, imipenem direncinin ise arttığını bildirmişlerdir. Pullukçu ve ark.⁽²³⁾ 2000-2004 yılları arasında aztreonam, seftazidim ve piperasilin/tazobaktam dirençlerinin arttığını, amikasin, siprofloksasin, imipenem ve meropenem dirençlerinin ise azaldığını bildirmişlerdir. Cesur ve ark.⁽⁴⁾ çalışmasında da 1995-1999 yılları arasında seftazidim ve imipenem dirençlerinin arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, direnç oranlarının oldukça dinamik seyrettiğini göstermektedir.

Tablo 3. Türkiye’de ve diğer ülkelerde *P.aeruginosa* için bildirilen direnç oranları (%).

Antibiyotik	Türkiye’de yapılan çalışmalar*	Yurt dışında yapılan çalışmalar**
Piperasilin	18-63	7-48
Piperasilin/tazobaktam	11-43	5-86
Sefoperazon/sulbaktam	12-34	40-97
Seftazidim	15-62	9-84
Sefepim	3-63	7-97
Aztreonam	13-59	26-82
İmipenem	3-38	5-41
Meropenem	3-49	10-37
Gentamisin	14-65	12-70
Amikasin	2-34	5-93
Tobramisin	3-59	7-97
Siprofloksasin	7-40	11-73
Levofloksasin	30-41	26-39

*Kaynaklar: 2-4, 6, 8, 11, 13-16, 20, 21, 23, 27, 29

**Kaynaklar: 1, 7, 9, 12, 17-19, 24-26, 28

Sonuç olarak, antibiyotik duyarlılığının bölgeler, hastaneler, servisler arasında ve hatta aynı birimde yıldan yıla değişebileceği unutulmamalı ve direnç gelişimi sürekli izlenmelidir. Ampirik tedavi seçiminde bu verilerden yararlanılmalı, ampirik olarak başlanan tedavi antibiyogram sonucuna göre yönlendirilmeli ve *P.aeruginosa* ile oluşan infeksiyonlarda tedavi sırasında direnç gelişebileceği düşünülerek kültür ve antibiyogramlar tedavi sırasında tekrarlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Allegranzi B, Luzzatiy R, Luzzaniz A et al: Impact of antibiotic changes in empirical therapy on antimicrobial resistance in intensive care unit-acquired infections, J Hosp Infect 2002;52(2):136-40.
2. Ardıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T: Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, ANKEM Derg 2004;18(3):145-8.
3. Biçmen C, Şenol G, Eriş FN, Florat N: Antibiotic susceptibility and carbapenem resistance of gram negative bacilli recovered from various specimens of hospitalized patients in a training hospital for chest diseases, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34(1):37-45.
4. Cesur S, Albayrak F, Birengel S, Kolcu Z, Tekeli E: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen

- Pseudomonas aeruginosa* suşlarının karbapenem ve diğer beta-laktam antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32(3-4):203-6.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri Editörü: Gür D): Antimikrobik duyarlılık testleri için uygulama standartları; Onaltıncı bilgi eki, M100-S16, *Türk Mikrobiyol Cem Yayını*, İstanbul (2006).
 6. Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Arslan F, Altındış M: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005;35(2):98-102.
 7. Eldere JV: Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections, *J Antimicrob Chemother* 2003;51(2):347-52.
 8. 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.
 9. Fass RJ, Barnishan J, Solomon MC, Ayers LW: In vitro activities of quinolones, beta-lactams, tobramycin, and trimethoprim-sulfamethoxazole against nonfermentative gram-negative bacilli, *Antimicrob Chemother* 1996;40(6):1412-8.
 10. Gailienė G, Pavilonis A, Kareivienė V: The peculiarities of *Pseudomonas aeruginosa* resistance to antibiotics and prevalence of serogroups, *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(1):36-42.
 11. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Kan EÜ, Özbakkaloğlu B: Hastane kökenli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antimikrobiyal direnç, *Hastane İnfeksiyon Derg* 2004;8(4):299-303.
 12. Guembe M, Cercenado E, Alcalá L, Marin M, Insa R, Bouza E: Evolution of antimicrobial susceptibility patterns of aerobic and facultative gram-negative bacilli causing intra-abdominal infections: results from the SMART studies 2003-2007, *Rev Esp Quimioter* 2008;21(3):166-73.
 13. 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.
 14. Gültekin B, Eyigör M, Aydın N: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2004;18(1):1-4.
 15. Gündüz T, Arsoy AS, Algün Ü, Borand H, Özbakkaloğlu B: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiklere direnci, *İnfeksiyon Derg* 2005;19(3):353-6.
 16. Hoşaf E, Çalıcı A, Durmaz Çetin B, Seber E: Yara, abse ve akıntı örneklerinden elde edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2001;31(1-2):37-40.
 17. Japoni A, Alborzi A, Kalani M, Nasiri J, Hayati M, Farshad S: Susceptibility patterns and cross-resistance of antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn patients in the South of Iran, *Burns* 2006;32(3):343-7.
 18. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Evangelista AT, Yee YC, SahmDF: Stable antimicrobial susceptibility rates for clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from the 2001-2003 tracking resistance in the United States today surveillance studies, *Clin Infect Dis* 2005;40(Suppl 2):89-98.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Özkalay N, Ağuş N, Cengiz A, Taneri N: *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik duyarlılığındaki değişim, *ANKEM Derg* 2006;20(3):159-63.
 22. Pier GB, Ramphal R: *Pseudomonas aeruginosa*, "Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6.baskı" kitabında s.2587-615, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
 23. Pullukçu H, Aydemir Ş, Turhan A, Tünger A, Özinel MA, Ulusoy S: Normalde steril örneklerden soyutlanan *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları: Beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 2006; 20(2):111-6.
 24. 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.
 25. Ramphal R, Hoban DJ, Pfaller MA, Jones RN: Comparison of the activity of two broad-spectrum cephalosporins tested against 2,299 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated at 38 North American medical centers participating in the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1998, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36(2):125-9.

26. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ, The SENTRY Participants Group (Latin America): Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;44(3):273-80.
27. Yapar N, Ulusoy S, Arda B, Tünger A: Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde beta-laktamaz aktivitesi ve antibiyotik direnci, *İnfeksiyon Derg* 1999;13(1):51-4.
28. Yoo J, Sohn ES, Chung GT et al: Five-year report of national surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from non-tertiary care hospitals in Korea (2002–2006), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60(3):291-4.
29. 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.