

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ*

Ebru TUNÇOĞLU, Gülgün YENİŞEHİRLİ, Yunus BULUT

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TOKAT

ÖZET

Bu çalışmada hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının 2005-2006 ve 2007-2008 yıllarındaki direnç durumları belirlenerek, direnç oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Tüm izolatların antimikrobiyal duyarlılıkları Clinical Laboratory Standards Institute önerilerine uygun olarak Mueller-Hinton besiyerinde disk difüzyon yöntemiyle veya bir ticari sistemle değerlendirilmiştir. 2007-2008 yıllarında, 2005-2006 yıllarına göre aztreonam, sefepim, seftazidim, piperasilin, meropenem ve imipenem direnç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenirken; amikasin, gentamisin ve siprofloksasin direnç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda en etkili antimikrobiyal ajanın amikasin olduğu görülmüştür. Hastanemizde, *P.aeruginosa* izolatlarının etken olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin büyük çoğunluğuna karşı direnç gelişimi hızla artmaktadır. Optimal tedaviyi planlamak için antimikrobiyal duyarlılık testlerinin sonuçları mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: antimikrobiyal direnç, *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Clinical Specimens

The aims of this study were to determine the antimicrobial resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from clinical specimens and to compare the resistance rates between 2005-2006 and 2007-2008 periods. Antimicrobial susceptibility testing of all isolates have been evaluated by disk diffusion method in Mueller-Hinton agar or by an commercial system according to recommendations of Clinical Laboratory Standards Institute. Comparison between 2005-2006 and 2007-2008 data revealed significant increases in susceptibility rates to aztreonam, cefepim, ceftazidime, piperacillin, meropenem and imipenem. Amikacin was found to be the most effective drug. The resistance rates of *P.aeruginosa* to most of the antipseudomonal agents are increasing in our hospital. Antibiotic susceptibility testing results should be considered for selecting optimal antimicrobial therapy.

Keywords: antimicrobial resistance, *Pseudomonas aeruginosa*

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa, besin bakımından zayıf ortamlarda (distile su) ve oldukça yüksek sıcaklıklarda üreyebilen bir mikroorganizmadır. Sağlıklı insanda kommensal olarak bulunur ve nadiren infeksiyona neden olur. İnvaziv tıbbi ve cerrahi girişim (intravenöz kateter, endotrakeal

tüp) uygulanan hastaların yanı sıra, kistik fibrozis, nötropeni gibi immün sistemin bozulduğu durumlarda deri ve yara infeksiyonlarından, septisemiye kadar uzanabilen infeksiyon tablolarına neden olabilir^(6,24). *P.aeruginosa* özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda majör nozokomiyal patojendir ve dünya genelinde nozokomiyal infeksiyonların % 10-15'inden

Yazışma adresi: Gülgün Yenişehirli. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TOKAT

Tel.: (0356) 212 95 00/1269

e-posta: gulguny@mail.gop.edu.tr

Alındığı tarih: 04.06.2009, revizyon kabulü: 31.07.2009

*24.ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.22 (29 Nisan-03 Mayıs 2009, Fethiye)

sorumlu olduğu bildirilmektedir⁽³⁾.

P.aeruginosa birçok antibiyotiğe karşı intrinsik olarak dirençli olmasının yanı sıra tedavi sırasında yüksek oranda ve hızlı bir şekilde direnç geliştirebilmesi nedeniyle infeksiyonlarının tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaktadır⁽¹¹⁾.

Çalışmamızda hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının 2005-2006 ve 2007-2008 yılları arasındaki direnç durumları belirlenerek, direnç oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2005 ve Aralık 2008 tarihleri arasında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden infeksiyon etkeni olarak izole edilen ve klasik yöntemlerle veya BD Phoenix (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) otomatik sistem kullanılarak *P.aeruginosa* olarak tanımlanan 179 izolat çalışmaya alınmıştır. Suşların in-vitro antibiyotik duyarlılıkları, Clinical Laboratory Standards Institute önerilerine uygun olarak Mueller-Hinton besiyerinde BD Phoenix sistemi ile, sistemde bir problemi olduğunda disk difüzyon yöntemiyle çeşitli antibiyotik diskleri (Oxoid) kullanılarak değerlendirilmiştir⁽⁵⁾. Aynı hastanın aynı örneğine ait birden fazla suş çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme χ^2 (Chi-square) testi ile yapılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada izole edilen 179 *P.aeruginosa* suşunun izole edildikleri bölümlere dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir. Buna göre en fazla suş Göğüs Hastalıkları bölümünden izole edilmiştir. Hastaların yaşları 6 ay-84 yaş arasında değişmiştir.

Çalışmamızda *P.aeruginosa* suşları en sık yara yeri örneklerinden (% 36) izole edilmiştir. Suşların izole edildikleri klinik örnekler dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.

P.aeruginosa izolatlarında 2005-2006 ve

Tablo 1. *P.aeruginosa* suşlarının izole edildikleri bölümlere dağılımı (sayı).

Bölüm	Poliklinik	Servis
Göğüs Cerrahi	-	4
Göğüs Hastalıkları	14	20
KBB	8	2
Nefroloji	4	3
Üroloji	22	3
Nöroloji		4
Pediyatri	15	3
Genel Cerrahi	7	6
Ortopedi	3	5
İnfeksiyon Hastalıkları		2
Kalp Damar Cerrahisi		4
İç Hastalıkları	7	15
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon		2
Göz Hastalıkları		1
Dermatoloji	1	
Çocuk Cerrahi		2
Yoğun Bakım		22
Toplam	81	98

Tablo 2. 179 *P.aeruginosa* izolatının izole edildikleri klinik örnekler dağılımı.

Klinik örnek	Sayı	%
Yara yeri	64	36
İdrar	57	32
Balgam	24	13
BAL	11	6
Trakeal aspirat	10	6
Plevral sıvı	7	4
Kan	6	3
Toplam	179	

2007-2008 yıllarında antibiyotiklere direnç durumları Tablo 3’de gösterilmiştir. 2007-2008 yıllarında, 2005-2006 yıllarına göre sefepim, seftazidim, piperasilin, aztreonam, meropenem ve imipenem direnç oranlarında istatistiksel olarak nedeni tam olarak açıklanamayan anlamlı artış gözlenmiştir. 2005-2006 yılları ile karşılaştırıldığında, 2007-2008 yıllarında amikasin, gentami-

Tablo 3. *P.aeruginosa* izolatlarında 2005-2006 ve 2007-2008 yıllarında antibiyotiklere direnç [n(%)].

Antibiyotik	2005-2006 n:83	2007-2008 n:96	Toplam n:179	p
Sefepim	24 (29)	46 (48)	70 (39.1)	<0.02
Seftazidim	10 (12)	31 (32)	41 (22.9)	<0.02
Piperasilin	6 (7)	27 (28)	33 (18.4)	<0.001
Aztreonam	22 (27)	58 (60)	80 (44.7)	<0.001
Meropenem	2 (2)	15 (16)	17 (9.5)	<0.01
İmipenem	0	14 (15)	14 (7.8)	<0.001
Amikasin	5 (6)	5 (5)	10 (5.6)	>0.10
Gentamisin	13 (16)	16 (17)	29 (16.2)	>0.10
Siprofloksasin	14 (17)	27 (28)	41 (22.9)	>0.10

sin ve siprofloksasin direnç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.10$). Örneklerin izole edildikleri bölümler ve yaş dağılımı bakımından iki dönem arasında farklılık bulunmamıştır ($p>0.10$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada *P.aeruginosa* suşları en fazla yara örneklerinden, ikinci sıklıkta idrar örneklerinden izole edilmiştir. Benzer şekilde Gültekin ve ark.⁽¹²⁾ çalışmalarında *P.aeruginosa* izolatlarını en sık yara örneklerinden, ikinci sıklıkta idrar örneklerinden izole ettiklerini bildirmişlerdir.

P.aeruginosa infeksiyonlarının tedavisinde, genellikle, tikarsilin/klavulanat, seftazidim, aztreonam, imipenem, meropenem, piperasilin/tazobaktam, aminoglikozidler ve siprofloksasin kullanılır. Ancak, *P.aeruginosa* genomunun büyük ve değişken olması sebebiyle aynı anda farklı direnç mekanizmalarını bir arada bulundurabilir ve böylece birçok antipsödomonal ajana karşı çapraz direnç geliştirebilir⁽²⁵⁾. Bu nedenle antipsödomonal ajanların etkinliklerinin sürekli izlenmesi önemlidir.

Bu çalışmada *P.aeruginosa* izolatlarına en etkili antibiyotik olarak amikasin (% 5.6 direnç) belirlenmiştir. Bu oran ABD'nden⁽¹⁷⁾ ve Suudi Arabistan'dan⁽²⁾ % 4, Belçika'dan⁽⁸⁾ % 10.5 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda amikasin direnci % 2-34 arasında değişmektedir^(1,7,9,10,12,14,16,21). Çalışmamızda ayrıca 2005-2006 ile 2007-2008 dönemleri karşılaştırıldığında, iki dönem arasında amikasin direnç oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmadığı gözlenmiştir. Benzer şekilde iki dönem arasında gentamisin direnci bakımından da anlamlı fark bulunmamıştır. *P.aeruginosa* suşlarında aminoglikozid direnci aminoglikozid modifiye edici enzimlerin üretimine ve aktif efluks pompasına (MexXY-OprM) bağlıdır⁽¹⁸⁾. Avrupa ve Latin Amerika'da *P.aeruginosa* izolatlarının yaklaşık % 20'sinde aminoglikozid modifiye edici enzimlerin varlığı bildirilmiştir⁽²²⁾. Amikasin yapısal olarak aminoglikozid modifiye edici enzimler için zayıf bir substrattır. Bu özelliğinden dolayı diğer aminoglikozidlere göre *P.aeruginosa* suşlarına karşı daha

etkilidir⁽¹⁹⁾.

Çalışmamızda *P.aeruginosa* suşlarında siprofloksasin direnci % 22.9 olarak bulunmuştur. Ülkemizden bildirilen çeşitli çalışmalarda bu oran % 7-46.6 arasında değişmektedir^(1,7,10,12,14,16,21). Kirby ve ark.⁽¹⁵⁾'nin yapmış oldukları çok merkezli çalışmada siprofloksasin direncinin Kuzey Amerika'da % 26, Latin Amerika'da % 49 ve Avrupa'da % 27 olduğu bildirmiştir. En yüksek siprofloksasin direnç oranı % 80.3 olarak Bulgaristan'dan bildirilmiştir⁽²³⁾. Çalışmamızda siprofloksasin direnci bakımından 2005-2006 yılları ile 2007-2008 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Bu çalışmada seftazidim direnci % 22.9, sefepim direnci % 39.1, piperasilin direnci % 18.4 bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda seftazidim direnci % 15.2-62^(1,7,10,12,16,21), sefepim direnci % 21-34^(7,10,21), piperasilin direnci % 18-33^(7,10,12) olarak bildirilmiştir. Yüce ve ark.⁽²⁶⁾ yoğun bakımdan izole ettikleri *P.aeruginosa* izolatlarında seftazidim direncini % 84, sefepim direncini % 83, karbapenemlere direnci % 73, siprofloksasin direncini % 87 ve piperasilin-tazobaktam direncini % 88 olarak bulmuşlardır. Gür ve ark.⁽¹³⁾ ile Eraksoy ve ark.⁽⁹⁾ yapmış oldukları çok merkezli araştırmalarda *P.aeruginosa* izolatlarının en duyarlı olduğu antimikrobiyal ajanın piperasilin-tazobaktam olduğu bildirilmiştir. ABD'de⁽¹⁷⁾ 597 *P.aeruginosa* izolatının incelendiği çalışmada seftazidim direnci % 18, sefepim direnci % 27 bulunmuştur. Fransa'da⁽⁴⁾ yapılan başka bir çalışmada seftazidim direnci % 22, sefepim direnci % 36 ve piperasilin direnci % 22 olarak rapor edilmiştir.

Çalışmamızda beta-laktam antibiyotikler içinde karbapenemler *P.aeruginosa* izolatlarına en etkili antibiyotikler olarak belirlenmiştir. Yurt içi ve yurt dışından bildirilen diğer raporlar da bu bulgumuzu desteklemektedir^(1,10,17,20,21,23). Ayrıca 2005-2006 yılları ile 2007-2008 yıllarındaki seftazidim, sefepim, piperasilin, aztreonam, meropenem ve imipenem direnç oranlarını karşılaştırdığımızda, ikinci dönemde direnç oranlarında nedenini tam açıklayamadığımız belirgin artış varlığı gözlenmiştir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre hastanemizde, *P.aeruginosa* izolatlarının etken olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılabil-

lecek antibiyotiklerin büyük çoğunluğuna karşı direnç gelişimi hızla artmaktadır. Bu nedenle uygunsuz antibiyotik kullanımını engellemek için alınan önlemler titizlikle izlenmeli, direnç gelişiminin takibine belirli aralıklarla devam edilmeli ve tedavi planı hazırlanırken antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçları mutlaka göz önüne alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Babay HA: Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients in a teaching hospital, Riyadh, Saudi Arabia, 2001-2005, Jpn J Infect Dis 2007;60(2-3):123-5.
3. Blanc DS, Petignat C, Janin B, Bile J, Francioli P: Frequency and molecular diversity of *Pseudomonas aeruginosa* upon admission and during hospitalization: a prospective epidemiologic study, Clin Microbiol Infect 1998;4(5):242-7.
4. Cavallo JD, Hocquet D, Plesiat P, Fabre R, Roussel-Delvallez M and GERPA: Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials: a 2004 French Multicentre Hospital Study, J Antimicrob Chemother 2007;59(5):1021-4.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Seventeenth Informational Supplement, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (2007).
6. Corbella X, Montero A, Pujol M et al: Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multi-resistant *Acinetobacter baumannii*, J Clin Microbiol 2000;38(11):4086-95.
7. Dündar D, Tamer G: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: Üç yıllık değerlendirme, ANKEM Derg 2009;23(1):17-21.
8. Eldere JV: Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections, J Antimicrob Chemother 2003;51(2):347-52.
9. Eraksoy H, Başustaoğlu A, Kortan V et al (on behalf of the Turkish Mystic Study Group): Susceptibility of bacterial isolates from Turkey - A report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program, J Chemother 2007;19(6):650-7.
10. Ersöz G, Otağ F, Bayındır İ, Kandemir Ö, Aslan G, Kaya A: Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnci ve karbapenemlere dirençli suşlar için meropenem MİK değerleri, ANKEM Derg 2004;18(1):28-31.
11. Gales AC, Jones RN, Turnidge J et al: Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999, Clin Infect Dis 2001;32(Suppl 2):146-55.
12. Gültekin B, Eyigör M, Aydın N: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2004;18(1):1-4.
13. Gür D, Haşçelik G, Aydın N et al: Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007, J Chemother 2009;21(4):383-9.
14. Kalem F, Gündem SN, Feyzioğlu B, Arslan U, Tuncer İ: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2008;22(3):123-6.
15. Kirby JT, Mutnick AH, Jones RN, Biedenbach, Pfaller MA: Geographic variations in garenoxacin (BMS284756) activity tested against pathogens associated with skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000), Diagn Microbiol Infect Dis 2002;43(4):303-9.
16. Kireççi E, Sevinç İ: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, ANKEM Derg 2008;22(4):209-12.
17. 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.
18. Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P et al: *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millenium, Clin Microbiol Infect 2007;13(6):560-78.
19. Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM: Aminoglycosides: activity and resistance, Antimicrob Agents Chemother 1999;43(4):727-37.
20. Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y: Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting,

- Curr Opin Infect Dis 2005;18(4):306-13.
21. Özkalay N, Ağuş N, Cengiz A, Taneri N: Pseudomonas suşlarının antibiyotik duyarlılığındaki değişim, ANKEM Derg 2006;20(3):159-63.
 22. Poole K: Aminoglycoside resistance in Pseudomonas aeruginosa, Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(2):479-87.
 23. 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.
 24. Villegas MV, Hartstein AI: Acinetobacter outbreaks 1977-2000, Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24(4):284-95.
 25. Wood DE: Comparative genomic analysis of Pseudomonas aeruginosa virulence, Trends Microbiol 2004;12(10):437-9.
 26. Yüce A, Yapar N, Eren Kutsoylu O: İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi yoğun bakım hastalarından izole edilen Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter spp. suşlarının 2000-2002 ve 2003-2006 yıllarında saptanan antibiyotik duyarlılık paternlerinin değerlendirilmesi, Mikrobiyol Bült 2009;43(2):195-202.