

YATAN HASTALARDAN İZOLE EDİLEN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Mete EYİĞÖR, Murat TELLİ, Yasin TİRYAKİ, Yavuz OKULU, Neriman AYDIN

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

ÖZET

Yatan hastalardan 01.08.2007 ile 31.07.2008 tarihleri arasında gönderilen çeşitli klinik örneklerinden izole edilen toplam 94 *Pseudomonas aeruginosa* suşunun antibiyotiklere duyarlılıkları retrospektif olarak araştırılmıştır. Suşların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları Phoenix (Becton Dickinson) sistemi kullanılarak üretici firma önerilerine göre belirlenmiştir. *P.aeruginosa* suşlarında en düşük direnç amikasinine (% 1), en yüksek direnç siprofloksasine (% 16) karşı belirlenmiştir. Test edilen diğer antibiyotiklerden imipeneme % 3, gentamisine % 4, piperasiline % 5, seftazidime % 11, sefepime % 13, aztreonama % 14 oranında direnç belirlenmiştir. Hastanemizde *P.aeruginosa* infeksiyonlarında empirik tedavi düzenlenirken bu direnç oranlarının göz önünde bulundurulması ve tedavinin antibiyotik duyarlılık sonucuna göre düzenlenmesi uygun olacaktır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

Antimicrobial Susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Inpatients

The antibiotic sensitivity of 94 *Paeruginosa* strains isolated from the clinical samples of the inpatients were studied retrospectively. The identification and antibiotic sensitivity of the strains were determined by using Phoenix (Becton Dickinson) system according to the suggestions of the company. The lowest resistance was found for amikacin (1 %), while the highest resistance was for ciprofloxacin (16 %). The resistance rates were 3 % for imipenem, 4 % for gentamicin, 5 % for piperacillin, 11 % for seftazidime, 13 % for cefepime, 14 % for aztreonam. It is important that the empirical treatment of *P. aeruginosa* infections should be carried out under the light of these resistance rates and the antibiotic sensitivity results of the isolated strains.

Keywords: antibiotic resistance, *Pseudomonas aeruginosa*

GİRİŞ

Fırsatçı patojen olarak kabul edilen *Pseudomonas aeruginosa*, insanlarda birçok infeksiyona neden olmaktadır. Nonfermentatif grup bakteriler içinde hastane infeksiyonu etkeni olarak en sık *Paeruginosa* izole edilmektedir^(7,21). *Paeruginosa*, yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla solunum yolu, cerrahi yara ve üriner sistem infeksiyonlarına neden olmakta ve yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmektedir^(13,22). Özellikle yoğun bakım ünitelerinde nozokomi-

yal pnömonilerden en sık izole edilen patojendir⁽²²⁾. *P.aeruginosa* insanlarda perine, aksilla ve kulaklarda kolaylıkla kolonize olabilmektedir. Fiziksel ve kimyasal şartlara oldukça kolay uyum sağlamaktadır. Özellikle nemli ortamlarda kolay üreyebilmekte, hastanelerde solunum destek cihazları, temizleme solüsyonları, duşlar, lavabolar, soğuk su nemlendiricileri, yataklar, çarşafklar, gazlı bezler, tamponlar ve yüzeyler gibi her yerde varlıklarını sürdürebilmektedirler. Bunun yanında dezenfektan olarak kullanılan kimyasal maddelere de çok

Yazışma adresi: Mete Eyigör, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN
Tel.: (0537) 216 97 53
e-posta: metgor@ttmail.com

Alındığı tarih: 26.05.2009, revizyon kabulü: 24.08.2009

dirençlidirler⁽⁶⁾.

P.aeruginosa suşları birçok antibiyotiğe yüksek oranda direnç göstermesi nedeniyle infeksiyonlarının tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaktadır. Suşların antibiyotik dirençlerinin bilinmesi ampirik tedavide uygun antibiyotiğin seçilmesi için önemlidir. Bu çalışmada yatan hastalardan gönderilen klinik örneklerden izole edilen ve infeksiyon etkeni olarak değerlendirilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Laboratuvarımızda 01.08.2007 ile 31.07.2008 tarihleri arasında gönderilen yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden klasik yöntemlerle izole edilen toplam 94 *P.aeruginosa* suşunun antibiyotik duyarlılık oranları Phoenix (Becton Dickinson) sistemi kullanılarak üretici firma önerilerine göre belirlenmiştir. Antibiyotik seçimi ve duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmesi CLSI kriterlerine göre yapılmıştır⁽³⁾. Aynı hastadan izole edilen tek suşlar çalışmaya alınmıştır.

BULGULAR

Toplam 94 *P.aeruginosa* suşunun 36'sı yara yeri, 20'si balgam, 19'u idrar, 11'i kan ve 8'i diğer örneklerden (4 trakeal aspirat, 2 bronş lavajı, 2 göz) izole edilmiştir. İzole edilen suşların kliniklere göre dağılımı; İç Hastalıkları 20, Pediatri 16, Göğüs Hastalıkları 13, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi 7, Genel Cerrahi 7, Nöroşirurji 6, Yoğun Bakım 6, Üroloji 3, Dermatoloji 3, Göz Hastalıkları 3, Ortopedi 3, diğer 7 şeklindeydi.

Test edilen antibiyotiklerden amikasine karşı en düşük direnç (1 suş) belirlenirken, en yüksek direnç (15 suş) siprofloksasine karşı bulunmuştur. İmipeneme 3, gentamisine 4, piperasiline 5, seftazidime 10, sefepime 12, aztreonama 13 suşta direnç gözlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. 94 *P.aeruginosa* suşunda antibiyotiklere duyarlılık (n).

Antibiyotik	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli %
Amikasin	92	1	1 (*)
İmipenem	90	1	3 (*)
Gentamisin	82	8	4 (*)
Piperasilin	89	-	5 (*)
Seftazidim	80	4	10 (11)
Sefepim	71	11	12 (13)
Aztreonam	72	9	13 (14)
Siprofloksasin	79	-	15 (16)

* %= sayı

TARTIŞMA

P.aeruginosa suşlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve kinolonlar güvenilir antibakteriyel etkinlikleri nedeniyle sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlardır. Bu çalışmada en düşük direnç amikasine karşı % 1 oranında bulunmuştur. Bu çalışmanın yapıldığı merkezde 2003-2004 yıllarında yapılan benzer çalışmada amikasine karşı direnç % 2 olarak bulunmuştu⁽⁹⁾. O çalışmadan bu zamana kadar dirençte bir artışın olmadığı görülmüştür. Aminoglikozidler arasında amikasin, daha az sayıda aminoglikozid modifiye edici enzimden etkilenmesi nedeniyle, *Pseudomonas* ve diğer Gram negatif bakteri infeksiyonlarında grubun diğer üyelerine kıyasla daha etkindir ve direnç daha az gelişmektedir^(19,22). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda amikasine % 14-49 arasında değişen oranda direnç bildirilmiştir (Tablo 2). Yapılan bazı çalışmalarda amikasin direnci; Avrupa'da % 9-52 arasında, Amerika'da % 4-13 arasında ve Güneydoğu Asya'da % 7 oranında bildirilmiştir^(1,13,16,17,18,22). Çalışmamızda *Pseudomonas* suşlarında sıkça tercih edilen bir aminoglikozid olan gentamisine % 4 oranında direnç belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda saptanan gentamisin direnci % 35-75 arasında değişmektedir (Tablo 2). Hastanemizde *P.aeruginosa* suşlarının neden olduğu infeksiyonlarda aminoglikozidler tercih edilebilecek antibiyotikler arasındadır. Ancak *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinde aminoglikozidler kombine tedavinin bir parçası olarak kullanılabilirler da tek ilaç olarak kullanılmaları önerilmektedir⁽¹¹⁾.

Tablo 2. Ülkemizdeki yatan hastalarda yapılan çalışmalarda *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere karşı direnç oranları (%).

Kaynak	Yıl	Şehir	AK	IPM	CN	PIP	CAZ	FEP	ATM	CIP
Cesur ve ark. ⁽²⁾	2002	Ankara	-	33	-	-	55	63	52	-
Özgenç ve ark. ⁽¹⁵⁾	2002	İzmir	30	11	35	-	16	-	34	25
Turgut ve ark. ⁽²⁰⁾	2002	Denizli	49	-	-	49	-	-	-	35
Durmaz Çetin ve ark. ⁽⁵⁾	2004	İstanbul	35	48	45	40	50	55	40	36
Çiftci ve ark. ⁽⁴⁾	2005	Afyon	14	15	47	31	23	19	-	29
Yücel ve ark. ⁽²³⁾	2006	Düzce	26	31	42	-	40	34	35	30
Gayyurhan ve ark. ⁽⁸⁾	2007	Gaziantep	21	20	51	-	53	43	54	42
Kurtoğlu ve ark. ⁽¹²⁾	2008	Konya	-	50	75	27	34	-	36	33
Bu çalışma	2007-8	Aydın	1	3	4	5	11	13	14	16

AK: Amikasin, IPM: İmipenem, CN: Gentamisin, PIP: Piperasilin, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, ATM: Aztreonam, CIP: Siprofloksasin. Kesirli oranlar en yakın tam sayı olarak verilmiştir.

Pseudomonas infeksiyonlarında ilk tercih edilen sefalosporinlerden biri seftazidimdir. Çalışmamızda *P.aeruginosa* suşlarında seftazidim direnç oranı % 11 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda seftazidim direncinin % 16-55 arasında değiştiği görülmektedir (Tablo 2). Yapılan bazı çalışmalarda seftazidim direnci; Avrupa'da % 15-49 arasında, Amerika'da % 11-18 arasında ve Güneydoğu Asya'da % 11 oranında bildirilmiştir^(1,7,13,16,17,18,22).

Çalışmamızda piperasilin ve aztreonama sırasıyla % 5 ve % 14 oranında direnç saptanmıştır. Yurdumuzda piperasilin direncinin % 27-49, aztreonam direncinin % 34-52 arasında olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 2). Bulunan sonuçlardaki farklılık, hastaneler arasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi antibiyotik kullanım politikalarına ve direnç belirlenmesinde farklı yöntemlerin kullanılmasına bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir.

Florokinolonlar, özellikle siprofloksasin *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılmaktadır. Çalışmamızda denediğimiz antibiyotikler içinde en yüksek direnç siprofloksasine (% 16) karşı bulunmuştur. Aynı merkezde 2003-2004 yılında yapılan benzer çalışmada siprofloksasin direnci % 7 olarak bildirilmiştir⁽⁹⁾. Ancak bu oranın poliklinik ve yatan hasta örneklerinden izole edilen suşlarda elde edilmiş olması, direncin daha düşük oranda bulunmasına yol açmış olabilir. Bu çalışmada yatan hasta örneklerinden elde edilen direnç oranı benzer çalışmalara göre daha düşüktür. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda siprofloksasin direncinin % 25-42 arasında değiştiği görülmektedir (Tablo

2). Siprofloksasin direnci; Avrupa'da % 23-80 arasında, Amerika'da % 21-41 arasında ve Güneydoğu Asya'da % 11 olarak bildirilmiştir^(1,7,13,16,17,18,22). Avrupa ve Amerika'da yapılan çok merkezli antimikrobiyal direnç surveyans çalışmalarında *P.aeruginosa* suşlarında siprofloksasine karşı yıllar içinde önemli bir direnç artışı olduğu bildirilmektedir^(7,14). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Durmaz Çetin ve ark.⁽⁵⁾ *P.aeruginosa* suşlarında siprofloksasin direncinin artış göstererek üç yıl içinde % 23'ten % 36'ya çıktığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada da diğer antibiyotiklerden farklı olarak siprofloksasine karşı iki kattan fazla direnç artışı belirlenmiştir. *P.aeruginosa* suşlarında MexAB-OprM, MexCD-OprJ ve MexEF-OprN efluks sistemleri ile ilişkili operonlarda meydana gelen mutasyonlar sonucunda kinolonlara karşı direnç gelişmektedir⁽¹¹⁾.

Karbapenemler geniş etki spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerdir. Beta-laktam antibiyotikleri hidrolize eden birçok enzimden etkilenmezler⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda imipeneme karşı düşük oranda (% 3) direnç belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda % 11-50 arasında direnç bildirimleri mevcuttur (Tablo 2). Yapılan bazı çalışmalarda imipenem direnci; Avrupa'da % 14-42 arasında, Amerika'da % 5-31 arasında ve Güneydoğu Asya'da % 10 oranında bildirilmiştir^(1,7,13,16,17,18,22).

Bu çalışmada, *P.aeruginosa* suşlarında antibiyotiklere karşı düşük oranlarda direnç bulunmuştur. Ancak denenen antibiyotiklere direncin 2003-2004 yılı dönemi ile karşılaştırıldığında imipenem, gentamisin, piperasilin ve seftazidime karşı düştüğü, amikasin ve aztreonama

dirençte önemli bir değişiklik olmadığı, siprofloksasine karşı ise iki katın üstünde artış olduğu belirlenmiştir. Direncin bazı antibiyotiklere karşı düşük oranlarda bulunması antibiyotiklere karşı direnç geliştirme mekanizmalarının farklılığı yanında, çalışmanın yapıldığı hastanede 238 yatak ve 22 yoğun bakım yatağı bulunması ve yanık ünitesinin bulunmamasının yanı sıra enfeksiyon kontrol komitesinin etkin olarak çalışmasına da bağlı olabileceği düşünülmektedir. *Pseudomonas* enfeksiyonlarında ampirik tedavi düzenlenirken bu direnç oranlarının göz önünde bulundurulması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bouza E, Garcia-Garrote F, Cercenado E, Marin M, Diaz MS: *Pseudomonas aeruginosa*: a survey of resistance in 136 hospitals in Spain. The Spanish *Pseudomonas aeruginosa* Study Group, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(4):981-2.
2. 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;33(3-4):203-6.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standarts for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. CLSI Document M100-S18, CLSI, Wayne, PA (2008).
4. Çiftci 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.
5. Durmaz Çetin B, Özcan N, Oktar M, Hamsan H, Gül M: Yara ve abse örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarındaki üç yıllık değişim, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004;34(4):244-7.
6. Erdem B: *Pseudomonaslar*, "Ustaçelebi Ş (ed): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji" kitabında s.551-8, Güneş Kitabevi, Ankara (1999).
7. 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 Agents Chemother* 1996;40(6):1412-8.
8. Gayyurhan E, Zer Y, Mehli M, Akgün S: Yoğun bakım ünitesi hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ve metallo-beta laktamaz oranlarının belirlenmesi, *İnfeksiyon Derg* 2008;22(1):49-52.
9. Gültekin B, Eyigör M, Aydın N: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2004;18(1):1-4.
10. Köhler T, Michea-Hamzehpour M, Plesiat P, Kahr AL, Pechere JC: Differential selection of multidrug efflux systems by quinolones in *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(11):2540-3.
11. Köroğlu M, Durmaz B, Tekerekoğlu MS: Turgut Özal Tıp Merkezi'nde izole edilen *Pseudomonas* türlerinin aminoglikozitlere ve antipseudomonal sefalosporinlere karşı direnç durumu, *İnfeksiyon Derg* 1999;13(3):371-4.
12. Kurtoğlu MG, Bozkurt H, Yaman G, Aygül K, Bayram Y, Berktaş M: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobik direnci, *Selçuk Üniv Tıp Derg* 2008;25(1):1-6.
13. 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.
14. Livermore DM: Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clin Microbiol Rev* 1995;8(4):557-84.
15. 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.
16. 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.
17. Shawar RM, MacLeod DL, Garber RL et al: Activities of tobramycin and six other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(12):2877-80.
18. Strateva T, Ouzounova-Raykova V, Markova B, Todorova A, Marteva-Proevska Y, Mitov I: 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.
19. Şener AG, Atay T, Gülay Z, Türker M: Çoklu dirençli *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde siprofloksasin-amikasin, siprofloksasin-sefepim, seftazidim-amikasin, sefepim-amikasin kombi-

- nasyonlarının in-vitro sinerjistik etkinliklerinin araştırılması, ANKEM Derg 2003;17(4):388-92.
20. Turgut H, Turhanoğlu M, Çetin ÇB, Yalçın AN: Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının bazı antibiyotiklere direnci, İnfeksiyon Derg 2002;16(1):63-6.
21. Vahaboğlu H: Çoğul dirençli nonfermentatif Gram-negatif basiller, Hastane İnfeksiyon Derg 2000;4(4):222-5.
22. Van Eldere J: Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections, J Antimicrob Chemother 2003;51(2):347-52.
23. 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.