

HASTANE İNFEKSİYONU ETKENİ *PSEUDOMONAS* SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI*

Mehmet ÖZDEMİR*, İbrahim ERAYMAN**, Hatice TÜRK DAĞI*, Mahmut BAYKAN*,
Bülent BAYSAL*

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

**Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Bu çalışmada 2008 yılında prospektif ve aktif sürveyans yöntemi ile izlenen ve hastane infeksiyonu tanısı alan hastaların klinik örneklerinden izole edilen 159 *Pseudomonas* suşunun antibiyotiklere duyarlılıkları belirlenmiştir.

Kolistine % 100, piperasilin/tazobaktama % 77, amikasin % 76, sefoperazon/sulbaktama % 68, seftazidime % 64, netilmisine % 62, sefepime % 57, siprofloksasine % 56, aztreonama % 52, levofloksasine % 50, gentamisine % 48, imipeneme % 46 ve sefotaksime % 17 oranında duyarlılık saptanmıştır. Buna göre kolistin, piperasilin/tazobaktam, amikasin, sefoperazon/sulbaktam ve seftazidim diğer antibiyotiklere göre daha etkili bulunmuştur.

Antibiyotik direncinin hastaneden hastaneye hatta servisten servise değişiklik gösterebilmesi nedeniyle, özellikle ampirik tedavi gereken durumlarda bu tür dirençli bakterilerin duyarlılık oranlarının bilinmesi gereklidir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik duyarlılığı, hastane infeksiyonu, *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

Antibiotic Susceptibility of *Pseudomonas* Strains from Nosocomial Infections

In this study antibiotic susceptibilities of 159 *Pseudomonas* strains isolated from clinical specimens of patients with nosocomial infections in 2008 were reported.

The antibiotic susceptibility rates of the organisms were found to be 100 % for colistin, 77 % for piperacillin/tazobactam, 76 % for amikacin, 68 % for cefoperazone/sulbactam, 64 % for ceftazidime, 62 % for netilmicin, 57 % for sefepime, 52 % for aztreonam, 56 % for ciprofloxacin, 50 % for levofloxacin, 48 % for gentamicin, 46 % for imipenem and 17 % for cefotaxime. The results indicate that colistin, piperacillin/tazobactam, amikacin, cefoperazone/sulbactam and ceftazidime are more active agents than other antibiotics.

Because of resistance rates to antibiotics may vary from hospital to hospital or even from clinic to clinic, it is essential that susceptibility rates of such resistant bacteria should be known especially in situations where empirical treatment is required.

Keywords: antibiotic susceptibility, nosocomial infection, *Pseudomonas aeruginosa*

GİRİŞ

Hastane infeksiyonları; oluşturduğu ekonomik maliyet, morbidite ve mortalite oranlarındaki yükseklik nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur⁽²⁸⁾. Hastane infeksiyonlarının % 10-25'inden

Pseudomonas aeruginosa sorumlu tutulmaktadır⁽¹⁴⁾.

P.aeruginosa minimal üreme koşullarında bile üreyebilmesi, doğada yaygın olarak bulunması, değişik virulans faktörlerinin yanısıra, doğal olarak varolan ve geliştirdiği direnç mekanizmaları ile oldukça önemli bir bakteridir⁽²⁸⁾.

Yazışma adresi: Mehmet Özdemir, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

Tel.: (0332) 223 68 56

e.posta: mehmetozdem@yahoo.com

Alındığı tarih: 24.06.2009, revizyon kabulü:14.10.2009

*24.ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.11 (29 Nisan-03 Mayıs 2009, Fethiye)

P.aeruginosa sağlıklı insanlarda saprofit olarak bulunur ve nadiren hastalığa sebep olur. Yoğun bakım üniteleri, yanık üniteleri, mekanik ventilatörler, kanser kemoterapisi uygulanan veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan birimlerde yatan hastalarda daha fazla kolonize olmakta ve bu durum invazif infeksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadır⁽⁶⁾.

Bu çalışmanın amacı hastanemizde 2008 yılında prospektif ve aktif sürveyans yöntemi ile izlenen ve Centers for Disease Control and Prevention kriterlerine göre hastane infeksiyonu tanısı alan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *Pseudomonas* suşlarının antibiyotiklere duyarlılık oranlarını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde, 2008 yılında, farklı kliniklerden Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre⁽¹⁷⁾ hastane infeksiyonu tanısı ile Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli örnekler kanlı agar ve EMB agara ekim yapılarak 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle ve otomatize sistemle (Phoenix Becton Dickinson ID) tanımlanmış, antibiyotik duyarlılıkları Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri temel alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile⁽⁷⁾, kolistin duyarlılığı otomatize sistem ile (Phoenix Becton Dickinson ID) belirlenmiştir. Kontrol suşu olarak *P.aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda 159 *Pseudomonas* izole edilmiş, bunlardan biri *Pseudomonas putida*, diğer 158'i *P.aeruginosa* olarak identifiye edilmiştir. Bu suşların izole edildikleri kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bu örneklerin 53'ü derin trakeal aspirat, 54'ü yara, 20'si bronkoalveoler lavaj, 14'ü kan, 13'ü idrar, 3'ü kateter, 2'si beyin omurilik sıvısı örnekleridir.

Tablo 1. 159 *Pseudomonas* suşunun izole edildikleri kliniklere dağılımı.

Klinik	Sayı	
Yoğun bakım üniteleri	Reanimasyon	37
	Göğüs hastalıkları	17
	Acil	15
	Yenidoğan	15
	Nöroşirürji	7
	Genel cerrahi	6
	İç hastalıkları	6
	Nöroloji	4
	Kalp damar cerrahisi	3
	Pediyatri	4
Cerrahi klinikler	Çocuk cerrahisi	2
	Göğüs cerrahisi	11
	Plastik cerrahi	12
	Ortopedi	7
Dahili klinikler	Genel cerrahi	4
	Çocuk cerrahisi	3
	İç hastalıkları	2
	Nöroloji	2
	Göğüs hastalıkları	1
	Dermatoloji	1

Kolistine % 100, piperasilin/tazobaktama % 77, amikasine % 76, sefoperazon/sulbaktama % 68, seftazidime % 64, netilmisine % 62, sefepime % 57, siprofloksasine % 56, aztreonama % 52, levofloksasine % 50, gentamisine % 48, imipeneme % 46 ve sefotaksime % 17 oranında duyarlılık saptanmıştır. Buna göre kolistin, piperasilin/tazobaktam, amikasin, sefoperazon/sulbaktam ve seftazidim diğer antibiyotiklere göre daha etkili bulunmuştur.

TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde *P.aeruginosa* infeksiyonları önemli bir problem halindedir. *P.aeruginosa* çoğunlukla nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde 1996 yılında dokuz merkezin katılımı ile yapılan bir çalışmada yoğun bakım birimlerinde Gram negatif bakteriler arasında % 30 oranı ile ilk sırayı *P.aeruginosa* almış, bunu % 25 ile *Klebsiella* spp., % 18 ile *Escherichia coli*, % 9 ile *Enterobacter* spp., % 9 ile *Acinetobacter* spp. ve diğer nonfermentatifler izlemiştir⁽¹⁶⁾.

Nozokomiyal etkenlerde antibiyotiklere direnç oranı hastane dışı infeksiyon etkenlerine göre daha yüksektir. Bu fark özellikle antibiyotik

tik kullanımının yaygın olduğu yoğun bakım ünitesinde çok belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların dirençli mikroorganizmalarla karşılaşma olasılığının yüksek olması ve ampirik tedaviler antimikrobiyal ilaçlara direnç artışını etkileyen faktörlerdendir⁽¹³⁾.

Çalışmamızda *Pseudomonas* suşları en sık yoğun bakım ünitelerinden izole edilmiştir. Örnekler göre dağılımı incelendiğinde en çok solunum yolu, daha sonra yara ve kan örneklerinden elde edildiği görülmüştür. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da *P.aeruginosa* en sık yoğun bakım ünitesinden izole edilmiş olup, sıklık sırasına göre izole edildikleri klinik örnekler trakeal aspirat, idrar ve yara yeri kültürüdür^(11,31).

P.aeruginosa'nın birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençli olmasının yanı sıra, antibiyoterapi sırasında da çoklu dirençli suşlar ortaya çıkabilmektedir. Bu direnç mekanizmalarının başlıcaları; beta-laktamazların salgınması, dış membran geçirgenliğinin azalması, aktif dışa pompalama sistemleridir. Aktif pompalama sistemleri kromozomal beta-laktamazlar ile beraber ya da ayrı olarak aktif hale gelirse karbapenemler de dahil birçok antibiyotiğe tek tek ya da çoğul direnç oluşur. Daha da önemlisi bu mekanizma tedavi sırasında aktif hale gelebilmekte ve böylece çoğul dirençli suşlar ortaya çıkabilmektedir⁽¹⁵⁾.

Karbapenemler, bakteriyel dirence karşı geliştirilmiş en geniş spektrumlu etkin beta-laktam antibiyotikler olarak bilinmekle birlikte, özellikle son dönemlerde *Pseudomonas* izolatlarında görülen karbapenem direncinin sorun yaratabileceği göz ardı edilmemelidir⁽¹⁹⁾. Ülkemizde 16 farklı merkezi kapsayan bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde *P.aeruginosa* suşlarında % 52 oranında imipenem direnci görülmesi, yoğun bakım ünitelerindeki direnç problemini ortaya koyması bakımından önemlidir⁽³⁰⁾. Bu çalışmada imipenem direnci % 54 olarak tespit edilmiştir. Hastanemizde 2008 yılında yapılan bir çalışmada da benzer bir sonuç (% 57) saptanmıştır⁽¹⁸⁾. Son yıllarda yapılan diğer çalışmalarda % 15-35 arasında değişen farklı sonuçlar tespit edilmiştir^(10-12,25,29).

Son yıllarda dirençli *Acinetobacter bauman-*

nii, *P.aeruginosa* veya *Klebsiella pneumoniae* suşlarının neden olduğu infeksiyonlarda ve özellikle de kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* infeksiyonlarında kolistin tedavisi yeniden gündeme gelmiş ve tedavide kullanılmıştır⁽¹⁾. Çoğunluğu yoğun bakım hastalarından izole edilen bu çalışmadaki *P.aeruginosa* izolatlarında, kolistin (% 100) etkili antibiyotik olarak bulunmuştur. Başkent Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada *P.aeruginosa*'nın kolistine duyarlılık oranı % 89 bulunmuştur⁽²⁷⁾.

Sefoperazon/sulbaktam da *P.aeruginosa* izolatları için oldukça etkili (% 68) bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda sefoperazon/sulbaktam duyarlılığının *P.aeruginosa* suşlarında % 45-77 arasında olduğu belirtilmektedir^(9,10,12). Ancak CLSI yorumlama kriterlerinde yer almayan sefoperazon/sulbaktam diskinde sefoperazon ve sulbaktamın miktar ve oranlarının dirençli saptamada uygun olmadığı ve kabul edilemeyecek ölçüde yanlış duyarlılık saptandığı da göz ardı edilmemelidir⁽⁵⁾.

P.aeruginosa infeksiyonlarının tedavisinde diğer gruplardan antibiyotikler sıklıkla aminoglikozidlerle kombine edilerek kullanılmaktadır. 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⁽²⁶⁾. Suşların toplamında amikasinine karşı bulduğumuz % 24 direnç oranı Yücel ve ark.⁽²⁹⁾'nın belirttiği % 26 direnç oranına yakın görülmeyle birlikte; çeşitli çalışmalarda amikasinine % 12-44 arasında değişen oranlarda direnç saptanmıştır^(21,22).

Pseudomonas infeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilecek antibiyotiklerden biri seftazidimidir. Çalışmamızda seftazidim direnci % 36 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda seftazidim direnci % 23 ile % 40 arasında bildirilmiştir^(10,12,21,29).

P.aeruginosa dahil hastane kökenli Gram negatif bakterilere en etkili kinolon siprofloksasindir. Bu çalışmada siprofloksasine karşı saptanan direnç oranı % 44'tür. Ülkemizde hastane infeksiyonlarından izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında siprofloksasine karşı direnç oranları % 15-60 arasında bildirilmektedir^(3,4,10,12,29).

Demirtürk ve Demirdal⁽⁸⁾ ise yoğun bakım izolatlarında % 65 oranında siprofloksasin direnci tespit etmişlerdir.

Antibiyotik kullanımı ile antibiyotik direnci arasında bağlantı olduğu; kullanımı kısıtlanan antibiyotiklerin bir süre sonra yeniden etkili hale geldiği bilinmektedir. Allegranzi ve ark.⁽²⁾ ampirik tedavide piperasilin/tazobaktam yerine imipenemin kullanılması ile piperasilin/tazobaktam direncinin anlamlı derecede azaldığını, imipenem direncinin ise arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda piperasilin/tazobaktam direnci % 23 olarak tespit edilmiştir. Çeşitli çalışmalarda % 25-44 arasında sonuçlar bildirilirken^(10,12,18,20,22,23), yurt dışında yapılan bir çalışmada % 9.4 gibi düşük direnç oranı saptanmıştır⁽²⁴⁾.

Sonuç olarak hastanemizde hastane infeksiyonu etkeni olarak izole ettiğimiz *P.aeruginosa* suşlarında ülke genelinde ve tüm dünyada olduğu gibi yüksek oranda antimikrobiyal direnç ve çoğul direnç özellikleri görülmektedir. Bu direnç mekanizmalarının bilinmesi ve yayılımının önlenmesi önemlidir. Akılcı antibiyotik kullanımı politikaları belirleyip, belirlenen kurallara sıkı uyumu sağlamak zorunludur. Direnç özelliklerinin belirlenmesine yönelik epidemiyolojik çalışmalar empirik tedavide klinisyene yol göstermesi açısından yararlıdır. Bu veriler ışığında ve hastane infeksiyonları kontrol komitelerinin önerileri doğrultusunda antibiyotik kullanılmalıdır. Artan direnç oranlarının önüne geçebilmek ve dirençli bakteri yayılımını engellemek için antibiyotik kontrol komitesi tarafından rasyonel antibiyotik kullanım politikalarının yaygınlaştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akalın H: Kolistin, ANKEM Derg 2007;21(Ek 2):26-8.
2. 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.
3. 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.
4. Baştürk S: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Çeşitli Kinolon Grubu Antibiyotiklerin Duyarlılıklarının Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul (2005).
5. 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].
6. Bonten MJ, Weinstein RA: Transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: don't go near the water, Crit Care Med 2002;30(10):2384-5.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement, CLSI Document M100-S17, CLSI, Wayne PA (2007).
8. Demirtürk N, Demirdal T: Antibiyotiklerde direnç sorunu, Kocatepe Tıp Derg 2004;5(2):17-21.
9. Dizbay M, Cabadak H, Arman D: Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatları üzerine sefopeparazon/sulbaktam etkinliğinin E-test yöntemiyle araştırılması, ANKEM Derg 2002;16(1):4-6.
10. Dünder D, Sönmez Tamer G: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: Üç yıllık değerlendirme, ANKEM Derg 2009;23(1):17-21.
11. 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.
12. Fidan I, Çetin Gürel F, Yüksel S, Sultan N: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı, ANKEM Derg 2005;19(2):68-70.
13. Fridkin SK, Gaynes RP: Antimicrobial resistance in intensive care units, Clin Chest Med 1999;20(2):303-16.
14. Günseren F, Mamikoğlu L, Öztürk S et al: A surveillance study of antimicrobial resistance of gram negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey, J Antimicrob Chemother 1999;43(3):373-8.
15. Gür D: Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif nonfermentatif basiller ve antibiyotiklere direnç sorunu, Hastane İnfeksiyon Derg 1999;3(1):33-9.
16. Gür D, Ünal S, Çalışma grubu: Yoğun bakım ün-

- telerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere invitro duyarlılıkları, *Flora* 1996;1(3):153-9.
17. Horan TC, Andrus M, Dudek MA: CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting, *Am J Infect Control* 2008;36(5):309-32.
 18. Kalem F, Gündem NS, Feyzioğlu B, Arslan U, Tuncer İ: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2008;22(3):123-6.
 19. Livermore DM: The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy, *Curr Opin Invest Drugs* 2002;3(2):218-24.
 20. Özer B, Tatman-Otkun M, Memiş D, Oktun M: Yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı, *İnfeksiyon Derg* 2006;20(3):165-70.
 21. 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.
 22. Özkalay N, Ağuş N, Cengiz A, Taneri N: *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik duyarlılığındaki değişim, *ANKEM Derg* 2006;20(3):159-63.
 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. Şenbayrak Akçay S, Topkaya A, Oğuzoğlu N, Küçükercan M, Akın Ertem S, Gökteş P: Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında imipenem ve meropenem duyarlılığı, *İnfeksiyon Derg* 2003;17(4):465-9.
 26. Şener AG, Atay T, Gülay Z, Türker M: Çoklu dirençli *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde siprofloksasin-amikasin, siprofloksasin-sefepim, seftazidim-amikasin, sefepim-amikasin kombinasyonlarının in-vitro sinerjistik etkinliklerinin araştırılması, *ANKEM Derg* 2003;17(4):388-92.
 27. Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman SO: In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrugresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units, *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(3):224-8.
 28. Yalçın N: Nozokomiyal Gram-negatif çomak infeksiyonları, *Klimik Derg* 2000;Özel sayı:23-5.
 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.
 30. Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, Ünal S, Çetin S, Çalangu S: Antimicrobial resistance of gram-negative isolates from intensive care unites in Turkey: Comparison to previous three years, *J Chemother* 2000;12(4):294-8.
 31. Yücesoy Dede B: Hastane İnfeksiyonu Etkeni Olan *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Beta-laktamaz Yapımı ve Çeşitli Antimikrobiyallere Duyarlılıkları, *Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul* (2006).