

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI*

Şükran KÖSE, Sabri ATALAY, İlker ÖDEMİŞ, Pelin ADAR

İzmir Yenışehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

ÖZET

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında izole edilen Gram negatif çomakların yaklaşık beşte birini *Pseudomonas aeruginosa* oluşturmaktadır. Bu bakterinin neden olduğu enfeksiyonlar çoğunlukla fırsatçı tipte olup, invazif girişimler, yanık, cerrahi girişimler ve mekanik ventilasyona bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir. *P.aeruginosa* tedavide kullanılan pek çok antibiyotığe dirençlidir ve direnç profili hastaneler arasında değişiklik göstermektedir. Uygun ampirik tedavinin uygulanmasında bakterinin duyarlılık profilinin iyi bilinmesi ve düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastanemizde Ocak 2009-Aralık 2012 tarihleri arasında yatarak tedavi gören hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 256 *P.aeruginosa* suşunun antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Suşların tanımlanması ve identifikasyonu VITEK-2 otomatize bakteri tanımlama sistemi (BioMérieux, Fransa) ile, antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve dirençli izolatların meropenem ve kolistin minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) E-test (AB BioMérieux, İsveç) kullanılarak belirlenmiştir. Duyarlılık sonuçları Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

P.aeruginosa suşlarının izole edildikleri klinik örnekler sıklık sırasıyla 152 (% 59.3) trakeal aspirat, 46 (% 17.9) idrar, 32 (% 12.5) yara, 16 (% 6.2) kan, 10 (% 3.9) balgam olarak sınıflandırılmıştır. Çalışma kapsamında değerlendirilen suşların levofloksasin, meropenem, piperasilin-tazobaktam, amikasin, seftazidim, sefepim ve gentamisine duyarlılık oranları sırasıyla % 48.1, % 53.2, % 60.6, % 62.5, % 65.7, % 65.7 ve % 66.3 olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan *P.aeruginosa* suşlarında kolistine karşı direnç saptanmamıştır.

Çalışmamızda *P.aeruginosa* suşlarında kolistin hariç diğer tüm antibiyotiklere karşı yüksek direnç oranları saptanmıştır. Kinolon ve karbapenem direnci endişe verici düzeylere ulaşmıştır. Özellikle yoğun bakımlarda yatan *P.aeruginosa* enfeksiyonu şüphesi olan olguların ampirik tedavi seçimi yerel antibiyotik duyarlılık verilerine göre yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik duyarlılığı, direnç eğilimi, *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

Antibiotic Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Various Clinical Specimens

Pseudomonas aeruginosa accounts for approximately one-fifth of Gram negative rods isolated at clinical microbiology laboratories. Infections caused by this bacterium are mostly opportunistic and might appear due to invasive interventions, burn, surgical operations and mechanical ventilation. *P.aeruginosa* comes up with high resistance against antibiotics used for treatment and resistance profile varies in different clinics. High antibiotic resistance demands a good knowledge of resistance profile in order to determine empirical treatment. In this study we aimed to assess the antibiotic susceptibility of *P.aeruginosa* strains isolated from various clinical specimens.

Antibiotic susceptibilities of 256 *P.aeruginosa* strains isolated from different clinical specimens of patients hospitalized between January 2009 to December 2012 were evaluated retrospectively.

Defining and identification of the strains were evaluated through VITEK-2 automated bacterial identification system (BioMérieux, France), antibiotic susceptibility was determined by Kirby-Bauer disk diffusion method and meropenem and colistin minimal inhibitory concentration (MIC) values of the resistant strains were detected using E-test (AB BioMérieux Sweden). Susceptibility results were evaluated using Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) criteria.

The clinical specimens that *P.aeruginosa* strains isolated were classified as follows: 152 (59.3 %) tracheal aspirate, 46 (17.9 %) urine, 32 (12.5 %) wound, 16 (6.2 %) blood and 10 (3.9 %) sputum. The susceptibility rates of the strains assessed in our study to levofloxacin, meropenem, piperacillin-tazobaktam, amikacin, ceftazidim, cefepim, gentamicin were 48.1 %, 53.2 %, 60.6 %, 62.5 %, 65.7 %, 65.7 % and 66.3 % respectively. No resistance was detected against colistin.

In our study, multidrug resistance except colistin was detected in *P.aeruginosa* strains. Nevertheless resistance rates against quinolone and carbapenem group agents were high and have reached critical levels. Especially in intensive care units, ampiric therapy of patients who are suspected to have *P.aeruginosa* infections should be planned according to local antibiotic susceptibility data.

Keywords: Antibiotic susceptibility, *Pseudomonas aeruginosa*, resistance trend

İletişim adresi: İlker Ödemiş. İzmir Yenışehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

GSM: (0505) 416 3035

e-posta: rekliox@gmail.com

Alındığı tarih: 04.07.2014, Yayına kabul: 23.09.2014

*4. Türkiye EKMÜD Bilimsel Platformu'nda sunulmuştur. Poster No.071 (20-24 Mart 2013, Antalya)

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa, çoğu toprak ve suda bulunan, zor koşullarda üreyebilen, nemli ortamlarda uzun süre canlı kalabilen, normal florada bulunabilen bir bakteridir. Gram negatif, hareketli, kapsüllü, oksidaz ve katalaz pozitif, non-fermentatif bir çomaktır. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında izole edilen Gram negatif çomakların yaklaşık beşte birini oluşturmaktadır⁽⁸⁾. Hastane kaynaklı infeksiyonların % 10-15'inden sorumludur⁽⁴⁾. Bakterinin virulansını pili, kapsül, endotoksin, ekzotoksin ve elastaz oluşturur. Bu bakterinin neden olduğu infeksiyonlar çoğunlukla fırsatçı tipte olup, invazif girişimlere, yanıklara, cerrahi girişimlere ve mekanik ventilasyona bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir.

P.aeruginosa'nın etken olduğu infeksiyonlarda en sık tercih edilen antibiyotikler siprofloksasin, levofloksasin, meropenem, imipenem, piperasilin, amikasin, gentamisin, seftazidim, sefepim olup, özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerin tek başına kullanılması direnç gelişmesine sebep olmaktadır⁽⁹⁾.

Sefalosporinlerin dışında diğer antibiyotiklerin de birçoğuna karşı çeşitli mekanizmalarla yüksek oranda direnç göstermesi ve sahip olduğu direnç profilinin ve antibiyotik duyarlılıklarının zamanla değişmesi *P.aeruginosa* nedenli infeksiyonların tedavi seçiminde güçlükler oluşturmaktadır.

Bu nedenle başarılı bir ampirik tedavi seçiminde bakterinin duyarlılık profilinin bilinmesi ve sürveyans yapılarak düzenli olarak izlenmesi gereklidir.

Bu çalışmada Ocak 2009-Aralık 2012 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde Ocak 2009-Aralık 2012 tarihleri arasında tedavi gören hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 256 *P.aeruginosa* suşunun antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastadan elde

edilen benzer antibiyotik duyarlılığına sahip örneklerden sadece bir tanesi çalışmaya alınmıştır. Çalışma kapsamında değerlendirilen suşların levofloksasin, meropenem, piperasilin-tazobaktam, amikasin, seftazidim, sefepim ve gentamisine duyarlılık oranları incelenmiştir.

Suşların tanımlanması ve identifikasyonu VITEK-2 otomatize bakteri tanımlama sistemi (BioMérieux, Fransa) ile, antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve dirençli izolatların meropenem ve kolistin minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) E-test (AB BioMérieux, İsveç) yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir. Duyarlılık sonuçları Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI)⁽³⁾ kriterleri esas alınarak değerlendirilmiştir. Orta derecede duyarlılık gösteren suşlar dirençli kabul edilmiştir.

BULGULAR

P.aeruginosa suşlarının izole edildikleri klinik örnekler sıklık sırasına göre 152 (% 59) trakeal aspirat, 46 (% 17) idrar, 32 (% 12) yara, 16 (% 6) kan, 10 (% 3) balgam şeklindedir. Örneklerin 97'si (% 69) anestezi ve reanimasyon ünitesinde, 36'sı (% 25) dahili birimlerde, yedisi (% 5) cerrahi birimlerde yatmakta olan hastalardan alınmıştır. *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildiğinde en yüksek duyarlılık kolistine karşı, en yüksek direnç ise levofloksasin ve meropeneme karşı bulunmuştur. Kolistine karşı ise direnç saptanmamıştır.

P.aeruginosa suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları Tablo'da gösterilmiştir.

Tablo. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları [n (%)].

Antibiyotik	Toplam izolat sayısı	Duyarlı izolat sayısı
Kolistin	168	168 (100)
Gentamisin	201	132 (66)
Sefepim	151	98 (65)
Seftazidim	140	91 (65)
Amikasin	201	124 (62)
Piperasilin/Tazobaktam	208	124 (60)
Meropenem	191	101 (53)
Levofloksasin	122	58 (48)

TARTIŞMA

Bakteriler, kullanılan antibiyotiklere çeşitli yollarla direnç geliştirmektedir. Antibakteriyel ajanların fazla miktarda ve uygunsuz kullanımı *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, enterokok türleri gibi dirençli bakterilere bağlı gelişen hastane infeksiyonlarının prevalansında artışa neden olmaktadır. *P.aeruginosa* non-fermentatif grup içerisinde en sık hastane infeksiyonuna neden olan mikroorganizmalardan biri olup, birçok antibiyotiğe dirençlidir. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada kan kültürlerinde üreyen *P.aeruginosa* sıklığı yıllar içinde artış göstermiş, 2001 yılında izole edilen tüm bakteriler içindeki oranı % 4.3 iken, 2005 yılında % 7.5'e çıkmıştır⁽⁶⁾.

P.aeruginosa infeksiyonlarında kullanılan antimikrobiyaller; antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve kinolonlardır⁽¹⁸⁾. Ciddi infeksiyonlarda antibiyotiklerin kombinasyonu gerekmekte ve bu antibiyotikler çoğunlukla aminoglikozit grubu antibiyotiklerden amikasin veya gentamisin ile kombine edilmektedir^(11,13,18).

Duyarlı mikroorganizmalar tedavi süresince antibiyotiği inaktive eden enzimler ile (beta-laktamaz) veya dış membrandaki por proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon ile veya dirençli organizmalardan plazmid aracılı direnç aktarımı yolu ile direnç geliştirebilir⁽¹³⁾. Mex atım pompasındaki mutasyona bağlı olarak hücre duvarı geçirgenliğinin azalmasıyla antibiyotik geçişini azaltarak ve VIM-5 (Verona integron-encoded metallo- β -laktamase), IMP (imipenem-hydrolyzing β -laktamase) gibi metallo-beta-laktamazlarla ve KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), NMC (not-metalloenzyme carbapenemase) gibi karbapenemazlarla, antibiyotikleri hidrolize ederek birçok antimikrobiyal ajana karşı direnç geliştirebilmektedir^(7,14).

Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde 1997-2007 yılları arasında yapılan çalışmada piperasilin-tazobaktam en etkili antipsödomonal ilaç olarak bulunurken⁽¹⁰⁾, 2003-2008 yılları arasında Çin'de yapılan bir surveyans araştırmasında meropenem en etkili antipsödomonal antibiyotik olarak bulunmuştur⁽¹⁷⁾. Kore'de Lee ve ark.'nın⁽¹²⁾ yapmış olduğu çalışmada çoklu

ilaç direncine sahip *P.aeruginosa* suşlarının kolistin duyarlı olduğu saptanmıştır.

Ülkemizde Aktaş ve ark.'nın⁽¹⁾ yaptığı araştırmada *P.aeruginosa* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotik amikasin (% 76) olarak bulunurken, en yüksek direnç siprofloksasine (% 56) karşı saptanmıştır.

Coşar ve ark.'nın⁽⁴⁾ yaptığı bir başka çalışmada da amikasin en az direnç görülen antibiyotik (% 10), aztreonam ise en fazla direnç görülen (% 51) antibiyotik olarak saptanmıştır.

P.aeruginosa infeksiyonlarında tedavide ilk basamak antipsödomonal sefalosporinlerden olan seftazidime direnç oranları ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda % 15 ile % 77 arasında değişmektedir^(2,16). Bu oran Avrupa'da 23 ülkeden verilerin toplanması ile belirlenen EARSS (Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi) çalışmasına göre % 4 ile % 48.5 arasında bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda bu oran % 34 olarak tespit edilmiştir.

Tüm dünyada *Pseudomonas* suşlarının beta-laktam antibiyotiklere yüksek dirençleri nedeniyle karbapenemler tedavide ilk sırada tercih edilmeye başlanmıştır fakat, bakterinin çeşitli direnç mekanizmaları geliştirmesi nedeniyle bu gruptaki antibiyotiklere direnç oranı artış göstermektedir. Ülkemizde Ece ve ark.'nın⁽⁵⁾ Ocak 2010-Mart 2011 tarihleri arasında yapmış olduğu çalışmada meropenem duyarlılığı % 55 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmaya benzer olarak meropenem duyarlılığı % 53 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda değerlendirilen *P.aeruginosa* izolatlarının en duyarlı olduğu antibiyotik kolistin olarak saptanmış, bunu 3. ve 4. kuşak sefalosporinlerle aminoglikozitler izlemiştir. Bu durum kritik ünitelerde izlenen hastalarda gelişen infeksiyonların ampirik antibiyotik tedavisinde kolistin ilk seçenek olarak kullanılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda karbapenem ve kinolonlara yüksek direnç saptanmış olması, izolatların hastane kökenli olması ve özellikle kritik hastaların izlendiği birimlerde karbapenem grubu antibiyotiklerin yaygın kullanımına ve kinolonların da özellikle üriner sistem ve solunum sistemi infeksiyonlarında yaygın ve kontrolsüz kullanımına bağlı olabilir.

P.aeruginosa, klinik kullanımda olan antibi-

yotiklere karşı yüksek oranda direnç geliştirmekte olup, direnç profili ve duyarlılık oranları zamanla değişim göstermektedir. Bu nedenle riskli ünitelerde düzenli sürveyans çalışmaları yapılmasının, sık karşılaşılan etkenler ve antibiyotik dirençlerinin takip edilmesinin klinisyenlerin ampirik tedavilerinin başarısında önemli bir yeri vardır.

P.aeruginosa hastane infeksiyonlarının en sık görülen etkenlerinden birisi olup, kullanılan antibiyotiklere hızlı direnç geliştirmesi nedeniyle tedavisi güç infeksiyonlara neden olabilmektedir. Her merkezin kendi direnç profilini belirlemesi, *P.aeruginosa* izolatlarının klinik kullanımında olan pek çok antibiyotiğe karşı dirençli olması ve tedavi sırasında da direnç geliştirebiliyor olması nedeniyle, uygun ve etkili tedavi açısından faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Aktaş E, Terzi HA, Külah C, Cömert F. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi: Çeşitli antibiyotiklere azalan duyarlılık, *ANKEM Derg* 2010; 24(4):188-92.
2. Arabacı F, Oldaçay M. Yoğun bakım servisinde yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz oranlarının araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2010;40(1):37-40.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second informational supplement M100- S22, CLSI, Wayne PA (2012).
4. Coşar M, Tuncer İ, Arslan U. Kan kültürlerinde üreyen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç profili, *İnfeksiyon Derg* 2009;23(2):47-50.
5. Ece G, Şamlıoğlu P, Köse Ş, Ersan G, Atalay S, Gönüllü M, Köse I. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Gram negatif suşlarda doripenem duyarlılığı, *Yoğun Bakım Derg* 2013;11(1):21-6.
6. Falagas ME, Bakossi A, Pappas DV, Holevas VP, Bouras A, Stamata E. Secular trends of blood isolates in patients from a rural area population hospitalized in tertiary center in a small city in Greece, *BMC Microbiology* 2006;6:41. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2180-6-41>
7. Fidan I, Gürelik FÇ, Yüksel S, Sultan N. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnç ve metallo-beta-laktamaz sıklığı, *ANKEM Derg* 2005;19(2):68-70.
8. Gültekin B, Eyigör M, Aydın N. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2004;18(1):1-4.
9. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients, *Am J Med* 1989;87(5):540-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(89\)80611-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(89)80611-4)
10. Jones RN, Stilwell MG, Rhomberg PR, Sader HS. Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65(3):331-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.06.022>
11. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Volturo GA. Prevalance and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002, *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:7. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-0711-3-7>
12. Lee YC, Ahn BJ, Jin JS et al. Molecular characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates resistant to all antimicrobial agents, but susceptible to colistin, in Daegu, Korea, *J Microbiol* 2007;45(4):358-63.
13. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology, 5th ed., s. 357-67, Philadelphia: Elsevier, (2005).
14. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases, *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(3):440-58. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00001-07>
15. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe, *Euro Surveill* 2008;13(47):pii:19045.
16. Tozlu Keten D, Güzel Tuğcan Ö, Dizbay M, Arman D. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında doripenemin diğer karbapenemlerle

- in-vitro karşılaştırmalı etkinliği, *ANKEM Derg* 2010;24(2):71-5.
17. Wang H, Chen M, Ni Y et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates from the Chinese Meropenem Surveillance Study (CMSS) 2003-2008, *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(3):227-34.
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.
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.11.010>